UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

Faculté des Sciences de Marseille

N° D'ORDRE :

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université d'Aix-Marseille

POUR OBTENIR

le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

par

Marc CARREGA
Ancien Élève de l'École Polytechnique
Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE. — Synthèses et réactivités en série Thiazolique. Cas particulier des alkyl-4 thiazoles.

DEUXIÈME THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenue le 5 Décembre 1959, devant la Commission d'Examen

M M. P. ROUARD, Président ;
A. GUILLEMONAT
J. METZGER

LIBRAIRIE MALOINE S.A.
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27
PARIS 1959

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

Faculté des Sciences de Marseille

N° D'ORDRE :

THÈSES

PRÉSENTÉES

à la Faculté des Sciences de l'Université d'Aix-Marseille

POUR OBTENIR

le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

par

Marc CARREGA

Ancien Élève de l'École Polytechnique
Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE. — Synthèses et réactivités en série Thiazolique. Cas particulier des alkyl-4 thiazoles.

DEUXIÈME THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenue le 5 Décembre 1959, devant la Commission d'Examen

M M. P. ROUARD, Président ;
A. GUILLEMONAT
J. METZGER

LIBRAIRIE MALOINE S.A.
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27
PARIS 1959

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

Faculté des Sciences de Marseille

Mort au Champ d'Honneur: M. F. MARTY
Maître de conférences de Mathématiques
(14 juin 1940)

Doyens honoraires : MM. MARCHAUD, TRAYNARD, CORROY, CHOUX.

Professeurs honoraires : MM. MARCHAUD, TRAYNARD, J. PÉRÈS, G. PETIT, J. BOSLER, R. THIRY, A. TIAN, L. MARGAILLAN.

Doyen : M. P. ROUARD. *Assesseur* : M. P. CHOUX.

Secrétaire principal : M. C. MOYNAULT.

PROFESSEURS

MM.		MM.	
G. CORROY	Géologie et Minéralogie.	A. GUILLEMONAT	Chimie industrielle.
P. CHOUX	Botanique générale.	J. M. PÉRÈS	Océanographie biologique.
R. CERIGHELLI .	Agronomie tropicale.	G. CARPENI	Chimie M. P. C.
J. VALENSI	Mécanique expérimentale des Fluides.	C. JAUSSERAN....	Physique M. P. C.
R. ROUARD.....	Physique générale.	R. MOLINIER	Biologie végétale.
P. DESNUELLE ...	Chimie biologique.	Y. DOUCET	Physique M. P. C.
M. ABELOOS	Zoologie générale.	J. M. SOURIAU ...	Méthodes mathématiques de la Physique.
R. MERIGOUX ...	Physique industrielle.	P. COTTON.....	Electronique.
P. VINCENSINI ...	Calcul différentiel et intégral.	J. METZGER	Chimie S. P. C. N.
E. CALVET.....	Chimie générale.	J. TIMON-DAVID..	Biologie animale S. P. C. N.
P. BENOIT	Physiologie générale.	L. FOURÈS	Mathématiques générales.
C. FEHRENBACH .	Astronomie.	D. MALE	Physique atomique et moléculaire.
A. FAVRE.....	Mécanique statistique de l'atmosphère.		
H. CABANNES ...	Mécanique rationnelle.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.		MM.	
G. BODIOU.....	Calcul des probabilités.	L. SAVIDAN	Chimie P. C. B.
M. NAUDET.....	Chimie des corps gras.	F. NAHON	Mathématiques M. P. C.
R. ACHER	Chimie biologique.	D. KASTLER	Physique théorique.
C. GOUVERNET ..	Géologie appliquée.		

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mlle		MM.	
C. CLARION.....	Mécanique des fluides.	P. PESTEIL	Physique P. C. B.
MM.		J. CHOUTEAU ...	Physiologie animale.
R. AMAR.....	Biologie animale P.C.B.	A. VISCONTI	Physique théorique.
P. BOUSQUET.....	Physique S. P. C. N.	J. LEFEBVRE	Chimie M. P. C.
A. JULG	Chimie théorique.	L. DEVÈZE	Océanographie.
J. PAILLARD	Psycho-physiologie.	Mme S. TAXY	Géologie.
S. WACHS.....	Mathématiques générales (Institut de Nice).	M. M. BLANCHARD.	Mathématiques.

CHARGÉS DE CONFÉRENCES

MM.		MM.	
B. GOUZON	Physiologie.	J. BLANC	Océanographie.
J. MORIN	Neurophysiologie.	H. GASTAUT	Neurophysiologie.
V. CHARLIER DE CHILLY	Mathématiques.	Mlle S. GUEIRARD.	Pétrographie.
Mlle H. CAVINI	Psycho-physiologie	MM.	
MM.		M. BEZAGUET	Chimie P. M. C.
P. JEAN	Physique.	R. MOLINIER	Biologie végétale.
J. SENEZ	Chimie biologique.	J. RICARD	Physiologie végétale.
S. LANTIERI.....	Psycho-physiologie.	Mme D. SCHACHTER	Ecologie terrestre et limnique.
Mme M. COTTON...	Mathématiques.		

A MA FEMME

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0004

AVANT-PROPOS

Le travail qui va être exposé dans les pages qui suivent a été commencé en décembre 1956 ; il a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur J. METZGER que je tiens à remercier ici pour les innombrables conseils théoriques et pratiques qu'il n'a cessé de me prodiguer ; presque tout ce que je sais de la chimie moderne et de l'art du laboratoire je le lui dois, ainsi qu'à Monsieur le Professeur M. JULIA qui a guidé mes débuts à la « paillasse d'organique ».

Je remercie Monsieur le Doyen P. ROUARD et Monsieur le Professeur A. GUILLEMONAT qui ont bien voulu faire partie du jury.

Que les chercheurs du laboratoire qui m'ont accordé leur collaboration trouvent ici l'expression de ma gratitude.

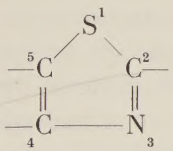
SYNTHÈSES ET RÉACTIVITÉS EN SÉRIE THIAZOLIQUE

CAS PARTICULIER DES ALKYL-4 THIAZOLES

INTRODUCTION

But et divisions de la présente étude

Dans le cadre de recherches sur la structure du cycle thiazolique, nous nous sommes proposés d'étudier la réactivité du doublet électronique libre de l'atome d'azote de ce cycle. Nous rappellerons qu'il s'agit d'un cycle pentagonal à deux hétéroatomes ; la nomenclature officielle donne le numéro 1 à l'atome de soufre et le numéro 3 à l'azote.



La molécule est du type thiofène, mais la présence de l'atome d'azote la rapproche beaucoup de la pyridine. Son caractère propre est la disymétrie que ne possède aucune des deux molécules précitées et qui peut en faire un sujet de choix pour les études de structure, aucun des atomes de carbone ne portant la même charge électronique et les liaisons étant toutes différentes. La difficulté est plus grande mais les informations, quand on les possédera, seront plus intéressantes.

Le but des travaux dont la présente thèse fait partie, est l'étude de l'influence des substituants sur la réactivité du centre réactif que constitue l'atome d'azote.

N. Menschutkin [1] en 1890 avait étudié la réaction des iodures d'alkyle avec les amines tertiaires. Depuis, des travaux semblables ont été effectués sur d'autres bases hétérocycliques

et en particulier sur les alkyl-pyridines [2]. Ces études tendent à établir des rapports entre les effets polaires, inductifs, d'hyperconjugaison et stériques, qui se manifestent au cours des réactions.

La réaction de la pyridine et de l'iodure d'éthyle était étudiée par J. F. Norris et S. W. Prentiss [3] en fonction de la nature du solvant. Problème extensivement étudié quelques années plus tard par N. J. Pickles et C. N. Hinshelwood [4] sur cette réaction et quelques autres. Depuis, ce genre d'étude n'a cessé d'être à l'honneur.

Les constantes ρ et σ introduites par L. P. Hammett [5] à propos de son étude de l'ionisation des acides benzoïques substitués, ont apporté un élément quantitatif. Depuis, les valeurs de ces constantes se multiplient et leur généralité ou l'extension de ce type de constantes sont actuellement encore le sujet de nombreux mémoires scientifiques.

Le cas des centres réactifs conjugués à des cycles a été relié de façon satisfaisante à celui des réactions en série aliphatique (sauf pour les substitutions en position ortho). Des relations linéaires ont été établies entre les constantes d'ionisation, les moments dipolaires, les électronégativités, les absorptions en lumière ultra-violette, les constantes de vitesse des réactions de solvolyse et de saponification, de quaternisation d'amines.

Aux explications initiales purement polaires et inductives de Ingold, Taft, Hinshelwood se sont ajoutées des considérations sur la géométrie des molécules. Les rayons de Van der Waals introduisent des limites au rapprochement entre atomes et les effets de répulsion d'origine stérique ont été invoqués pour rendre compte de certaines anomalies inexplicables par les théories premières. Des règles comme celle de Hoffmann, très bien expliquées « électroniquement », sont en défaut dans les cas où le centre réactif est proche de groupes d'atomes très « encombrants » comme l'a montré H. C. Brown [6].

Ce dernier auteur a particulièrement étudié ces effets stériques et a distingué ce qui pouvait être attribué aux causes purement polaires et aux phénomènes de proximité. Une excellente mise au point est d'ailleurs parue, due à l'initiative de Melvin S. Newman [7]. La séparation quantitative des effets polaires et stériques y est traitée par R. W. Taft.

L'étude de H. C. Brown sur la réaction des iodures d'alkyle

et des alkyl-pyridines est à l'origine de notre travail en série thiazolique. Il apparaît dans le travail cité que les relations linéaires du type « Hammett » sont difficiles à introduire dans le cas des dérivés-2 substitués de la pyridine. La question de l'effet « ortho » semble cependant avoir tout dernièrement reçu une solution quantitative dans le cas du cycle benzénique [8]. L'étude des bases thiazoliques en étant à son début, il faudra attendre le résultat d'autres études pour établir des relations valables. Notre but est donc ici plus modeste :

— Mettre au point des méthodes de préparation et d'étude physico-chimique susceptibles d'être appliquées aux bases thiazoliques qui seront étudiées dans le laboratoire.

— Recueillir quelques résultats sur les alkyl-4 thiazoles, qui ne prendront leur pleine signification qu'à la fin de ce cycle d'études.

L'étude physico-chimique n'a porté que sur les 4 alkyl-4 thiazoles *méthyl-*, *éthyl-*, *isopropyl-*, t. *butyl-* et le thiazole lui-même.

— La première partie est consacrée aux synthèses.

— La deuxième à la description des spectres infra-rouges.

— La troisième aux propriétés électroniques : réfraction moléculaire, spectre d'absorption dans l'ultra-violet.

— La quatrième à la mesure des pk_a dans l'eau.

— La cinquième à la cinétique de la réaction avec l'iodure de méthyle dans le nitrobenzène.

— La sixième partie essaiera de relier entre eux ces résultats et si possible de les comparer aux données relatives à la pyridine ou à des expressions plus générales.

PREMIÈRE PARTIE

Synthèses

Le problème de la synthèse des produits nécessaires à notre étude physico-chimique se posait de la façon suivante :

Obtenir une quantité minimum de 300 g de produit à distiller afin, d'une part d'effectuer la rectification dans de bonnes conditions d'efficacité, d'autre part de posséder un stock suffisamment important pour permettre d'entreprendre dans le laboratoire un nombre assez élevé de déterminations dans un avenir proche : notre étude ne portant que sur une partie des mesures physico-chimiques envisagées.

Pour que la pureté des produits obtenus présente a priori des garanties certaines, il paraissait sage de n'utiliser que des méthodes de synthèse qui conduisent à un produit final non mêlé de corps voisins difficiles à séparer par distillation.

Nous voyons donc que des méthodes parfois particulières ont dû être mises en œuvre et sur une assez grande échelle pour un laboratoire d'Université. La nécessité d'obtenir des quantités assez importantes de produits ont conduit à choisir nos méthodes en fonction des volumes à manipuler et à rechercher des rendements maximums ; aussi, bien que certains des produits que nous désirions préparer aient été déjà synthétisés, le problème n'en était pas pour autant résolu en ce qui nous concerne.

La capacité du matériel a été choisie la plus grande possible chaque fois que cela a été réalisable. Ayant à notre disposition un réacteur de 20 l en acier verré « Pfaudler » nous l'avons utilisé pour les réactions ne présentant pas une cinétique difficile (vitesses difficiles à maîtriser), et ne dégageant pas de produits dangereux.

Ayant à manipuler une centaine de litres de solution de diazo-

méthane N/2 nous avons utilisé des ballons de verre de 10 à 20 l.

Ces quelques données mettent en lumière l'esprit dans lequel ont été étudiées nos synthèses.

Synthèses des alkyl-thiazoles

La synthèse du cycle thiazolique, substitué ou non par des groupements alkyles, s'effectue en général en une seule opération par accolage de deux éléments aliphatiques ; la fermeture du cycle à partir d'un seul élément est plus rare (Phényl-5 thiazole à partir de l'oméga-formamino-acétophénone).

Cependant dans le cas de la synthèse de dérivés insubstitués en position-2 ($R_2 = H$), R_2 peut être le groupement — NH_2 que l'on remplace ensuite par de l'hydrogène :

Deux cas de préparations apparaissent :

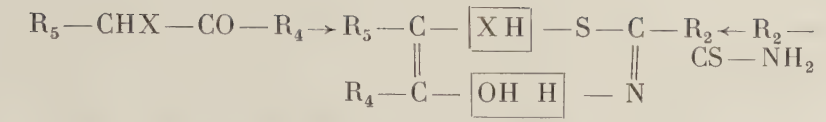
I On prépare directement l'alkyl-thiazole

II On passe d'abord par le dérivé aminé en position-2.

A. — Synthèses directes

Les synthèses de dérivés insubstitués en position-2 utilisent le thioformamide et un produit alpha-halogéné ou plus rarement le 1,2 dichloréthyl-éther. Dans le cas des dérivés alkyl-2, on utilise un autre thioamide : R — CS — NH_2.

On admet que le thioamide et le produit carbonylé alpha-halogéné réagissent sous forme énolique, pour éliminer une molécule d'eau et une molécule d'acide halogéné HX. On a pu mettre en évidence dans certains cas [9] l'élimination successive des deux molécules dans un ordre qui dépend des substituants que l'on désire fixer sur le noyau thiazolique, mais dans le cas de substituants alkyles, simples, c'est-à-dire dans le cas de réactions très rapides, il n'est pas possible de définir la succession des événements de la réaction.



Dans le cas de l'utilisation du dichloréther, il y a élimination de deux molécules d'acide chlorhydrique, et d'une molécule d'éthanol.

La préparation des thioamides est souvent une opération de peu de rendement en série aliphatique ; ces corps sont instables et sensibles aux ions H^+. Le plus instable est le thioformamide qui ne se conserve que peu de temps en solution ou à très basse température. Kindler [10] a cependant préparé ce thioamide dans le xylène à 80°C par l'action du pentasulfure de phosphore sur le formamide. La préparation à partir de l'ammoniaque et de l'acide dithioformique [11] conduit à une solution éthérée. Le passage par l'isolement de ce produit peut être évité en le préparant « in situ ».

La question qui se pose est celle du solvant. Ganapathi [12] indique que d'une façon générale l'éther donne les meilleurs résultats, « sauf si les réactifs sont suffisamment stables », auquel cas, l'absence de solvant est recommandée. Kurkjy et Brown [13] préconisent eux le dioxanne anhydre, pur, avec de bons résultats. Comme ils ont obtenu le méthyl-5 thiazole avec le même rendement (30 %) qu'Erlenmeyer et Schmidt [14] qui partent d'une solution éthérée de thioformamide, nous avons choisi de les suivre, évitant a priori la pénible synthèse du thioformamide.

A la suite de Metzger et Béraud [15] nous avons essayé le benzène anhydre dans la préparation du méthyl-4 thiazole, et avons obtenu un rendement de 39 % ; les auteurs indiquent 44 %. Kurkjy et Brown [13] obtiennent 73 % dans le dioxanne, nous avons obtenu 67 %. Il est donc sûr que le meilleur solvant est le dioxanne. Nous avons essayé par ailleurs l'éther dans le cas de l'éthyl-5 thiazole avec un rendement plutôt inférieur à celui que donne le dioxanne dans les mêmes conditions.

A la suite de Kurkjy et Brown, nous avons fait de nombreux essais. Les auteurs indiquent qu'il faut ajouter rapidement le formamide sur le pentasulfure en suspension dans le dioxanne, en refroidissant dès que le mélange tiédit, puis le produit halogéné (cétone ou aldéhyde) goutte à goutte, en maintenant un

léger reflux du dioxanne. Le terme de « léger reflux » prête à interprétation ; si l'on atteint 80°C, les phénomènes suivants se produisent : Le formamide semble réagir sur le pentasulfure en deux temps : on assiste d'abord à une réaction peu exothermique qui tiédit le mélange ; puis, à l'addition du produit halogéné, la température monte, et soudain le pentasulfure jusqu'ici pulvérulent forme une pâte brune extrêmement visqueuse dans une réaction très exothermique qui nécessite un refroidissement énergique. La pâte qu'il est presqu'impossible d'agiter est attaquée par le produit halogéné, et disparaît peu à peu jusqu'à la fin de l'addition. C'est de cette manière que nous avons préparé le méthyl-4 thiazole à partir de la bromacétone. Metzger et Koether [16] préparaient l'éthyl-4 thiazole sans solvant avec 48 % de rendement, la réaction était violente ; en travaillant dans le dioxanne, comme nous l'avons indiqué, nous avons obtenu 67 %. Dans le cas des dérivés alkyl-5 où il est nécessaire de partir d'aldéhydes halogénés, nous nous sommes heurtés à une grosse difficulté : la réaction du pentasulfure sur le formamide en présence d'un aldéhyde bromé est presque explosive. Nous avons dû modifier la méthode en ajoutant à la fois, et goutte à goutte, l'aldéhyde et le formamide sur le pentasulfure dans le dioxanne. La réaction est maîtrisée, mais se passe vers 100°C ; les rendements sont restés faibles : 3 % en méthyl-5 thiazole, 17 % en éthyl-5 thiazole. Kurkjy et Brown [13] indiquaient cependant 30 % dans le cas du premier produit ; nous avons attribué le fait à la mauvaise qualité du bromopropanal que nous utilisions. Nous avons en effet réussi par cette méthode la synthèse du thiazole lui-même, à partir du chloracétaldéhyde anhydre fraîchement préparé, le rendement de 25 % a été encourageant puisque tous les autres essais menés antérieurement au laboratoire avaient été suivis d'une véritable explosion.

Mais lors de la préparation d'alkyl-4 thiazole, il nous est apparu qu'il était possible d'éviter la formation de la « pâte » de pentasulfure en se tenant vers 35°-40°C au début de la réaction, et en la maintenant au-dessous de 70°C pendant le reste de l'addition, ce qui a permis d'améliorer nettement les résultats ; le milieu réactionnel demeure fluide et ne brunit que peu pendant ce temps. C'est ainsi que l'éthyl-4 thiazole a vu porter son rendement de 70 à 85 % et que le *t.* butyl-4 thiazole a pu être préparé avec 87,5 % de rendement. Le dioxanne « reflue » effectivement un

peu, mais c'est plutôt une légère condensation sur les parois les plus froides de l'appareil. Cette méthode a de même permis dans le laboratoire de doubler le rendement de la préparation du phényl-4 thiazole. En travaillant dans les meilleures conditions décrites dans la partie expérimentale, les rendements maximums sont tous du même ordre 75 à 90 % pour les alkyl-4 thiazoles.

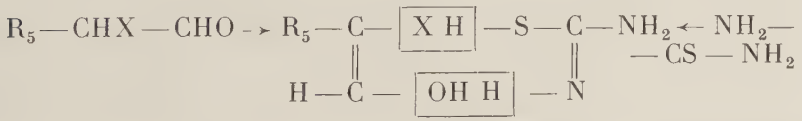
Dans le cas du méthyl-5-thiazole, la méthode n'apporte pas la clef de la préparation. Entre 40 et 50°C la réaction n'est pas violente mais très incomplète. Il se forme un peu de « pâte » de pentasulfure et avec un bromopropanal sec, désacidifié, mais non distillé — et vraisemblablement sous forme trimère — le rendement n'a été que de 8 %. On est donc passé de 3 à 8 %, mais le résultat n'approche pas encore les 30 % de Kurkjy et Brown. La clef de la préparation est donc bien comme nous l'avions supposé, l'obtention d'un aldéhyde halogéné pur, monomère. Il a été en effet montré au laboratoire par M. Poite qu'en partant d'aldéhyde bromé pur, le rendement de 30 % pouvait être atteint. La réaction très violente lors des premiers essais, provenait de la brusque entrée en réaction du trimère qui se dépolymérise, mais aussi s'altère à la température à laquelle il est porté.

B. — Synthèses des amino-2 thiazoles

La deuxième voie d'approche des alkyl-4 et -5 thiazoles passe par les amino-2 thiazoles. Nous l'avons particulièrement étudiée pour tenter de pallier les difficultés que nous devions a priori rencontrer dans la synthèse des alkyl-5 thiazoles.

Les produits de départ sont des aldéhydes halogénés peu stables ; il paraissait sage de les faire réagir sur un produit plus stable que le thioformamide : la thiourée.

Suivant le schéma de réaction déjà exposé, il y a élimination d'eau et d'hydracide halogéné.



Dans les essais que nous avons menés, les aldéhydes halogénés étaient bromés, car ils sont plus réactifs que les chlorés, mais n'étaient pas purifiés (cf. préparation des aldéhydes bromés).

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un peu d'eau comme milieu réactionnel. C'est la purification des produits obtenus qui a été la plus laborieuse. Nous avons opéré autant que possible par cristallisation. Mais, il était très difficile de séparer les amines des résines aldéhydiques qui les accompagnaient. Ces résines plus ou moins solubles dans l'éther, le deviennent de moins en moins par vieillissement. D'autre part, des passages au chlorhydrate de l'amine et retour à la base par l'action de la soude, ou mieux de l'ammoniaque concentrée, ont permis d'éliminer une part de ces résines ; mais la thiourée n'ayant pas réagi, ne peut être éliminée de cette façon. Pour obtenir des produits purs, il faut utiliser un solvant organique ayant très peu d'affinité pour la thiourée, mais qui retienne les résines. Ainsi avons nous pu préparer par cristallisation dans la tétraline et un peu de décaline, suivi d'une autre cristallisation dans le tétrachlorure de carbone, l'amino-2 éthyl-5 thiazole, produit blanc, altérable à l'air. Comme nous l'avons expérimenté dans la préparation de l'amino-2 méthyl-5 thiazole, c'est la distillation sous un vide de quelques millimètres qui permet la meilleure séparation ; mais, comme il est nécessaire d'utiliser un capillaire dans cette distillation, il faut l'alimenter par un gaz inerte, car toutes ces amines sont altérables ; l'altérabilité augmente de l'amino-2 thiazole, à l'éthyl-5 amino-2 thiazole, à telle enseigne que ce dernier, cristallisé, blanc, fraîchement préparé, brunit à l'air en quelques jours à la température ordinaire.

Quant aux rendements, ils sont de l'ordre de 30 % en produit purifié, de 60 % en produit extrait à l'éther du mélange réactionnel. Erlenmeyer, Herzfeld et Prijs [17] obtenaient environ 30 % par la réaction de l'aldéhyde et de la thiourée en présence de chlorure de thionyle.

Ces amines permettent de passer aux alkyl-thiazoles par deux voies :

1) Préparation de l'halo-2 thiazole par diazotation de l'amine et réaction de Sandmeyer, puis réduction par le zinc en milieu acétique.

2) Diazotation et réduction par l'acide hypophosphoreux.

I. *Préparation des halo-2 thiazoles.*

La préparation des chloro-2 et bromo-2 thiazoles a été étudiée dans le cas de l'amino-2 thiazole qui est un produit commercial.

L'étude faite par Ganapathi et Mrs Venkateraman [12] nous a conduit à essayer des conditions multiples dont les exemples existent dans la littérature des thiazoles. On trouvera dans la partie expérimentale les résultats de ces essais, ainsi que les références qui les ont inspirés. Les résultats pratiques sont les suivants :

Dans le cas de l'amino-2 thiazole, deux méthodes peuvent être retenues :

— Diazotation en milieu chlorhydrique 10 N par le nitrite de sodium, et décomposition du diazoïque par le cuivre pulvérulent.

— Diazotation en milieu phosphorique et nitrique, et décomposition par un catalyseur constitué par des parts égales de sulfate de cuivre et de bromure de sodium.

La première méthode conduit au chloro-2 thiazole avec 70-75 % de rendement ; la deuxième au bromo-2 thiazole avec 80-85 % de rendement.

Economiquement, c'est la première méthode qui est la meilleure ; la seconde convient à des préparations où le rendement à partir de l'amino-2 thiazole est la préoccupation majeure, et où les questions de volumes à manipuler passent au second plan. D'autre part, la réduction du bromo-2 thiazole par le zinc en milieu acétique est plus aisée que celle du dérivé chloré. A ce propos, nous avons remarqué que les rendements de Mac Lean et Muir [45] sont impossibles à atteindre avec du zinc pur. Il nous a suffit d'ajouter environ 1 % de cuivre pour faire passer de 60 à 90 % les rendements de la réduction, et ce, avec moins de zinc, donc moins d'acide acétique.

II. *Diazotation et réduction par l'acide hypophosphoreux.*

Dans le cas des alkyl-5 thiazoles, la réduction du diazoïque sans passer par l'intermédiaire de l'halo-2 thiazole semble préférable ; alors que pour la préparation du thiazole cette méthode donne peu de résultats. Le milieu de la diazotation est l'acide sulfurique à 45 % que préconisent Ganapathi et Mrs Venkateraman. La réduction par l'acide hypophosphoreux est assez onéreuse, et nécessite la manipulation de grands volumes de liquides. D'autre part, ces auteurs, utilisaient l'hypophosphite de calcium comme source d'acide hypophosphoreux, ce qui leur

donnait de meilleurs résultats que l'acide lui-même. Nous n'avions pas ce sel de calcium à notre disposition.

Cette méthode de préparation indirecte des thiazoles ne nous a pas paru préférable à la synthèse directe. Notre étude nous a fait apparaître la longueur et les difficultés de la chaîne de synthèses qui passe par les amines, et ce, pour des rendements pas toujours encourageants. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes attachés à améliorer notre technique des synthèses directes, en abandonnant la voie indirecte que chronologiquement, nous avions d'abord étudiée. Une exception cependant en ce qui concerne le thiazole, dont l'amine se diazote bien et dans des volumes assez réduits. La longueur des préparations est au laboratoire inversée, car si l'amino-2 thiazole est un produit commercial, il nous faut préparer le chloracétaldéhyde.

Synthèses des bromo-méthyl cétones

La synthèse des alkyl-4 thiazoles nécessite la préparation de bromo-méthyl cétones de formule générale : R — CO — CH_2Br. La voie ordinaire de préparation de ces produits est la bromuration des cétones correspondantes par le brome. Deux méthodes assez voisines donnent de bons résultats :

(1) Bromuration de la cétone en solution hydroacétique [18].

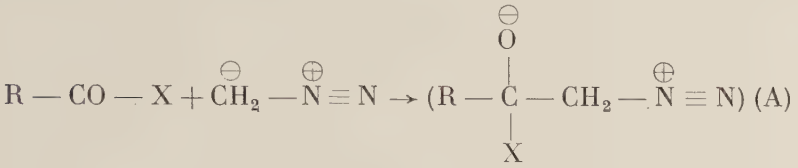
(2) Bromuration de la cétone en solution aqueuse en présence de chlorate de potassium [19].

Nous avons utilisé la seconde dans le cas de l'acétone, avec 48 % de rendement, alors que Levene [18] indique 43-44 % par la première méthode, Metzger et Béraud [20] 49 %. Les deux méthodes semblent équivalentes.

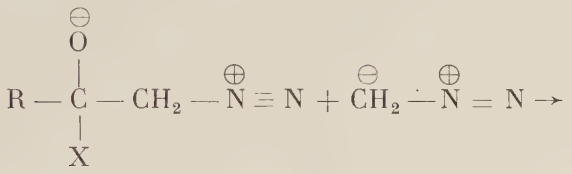
La deuxième méthode, utilisée par Catch et Eliott pour bromer d'autres méthyl cétones que l'acétone, a, comme la première, l'inconvénient de donner un mélange d'isomères, le plus abondant est ici celui qui porte le brome sur le carbone-3 [16].

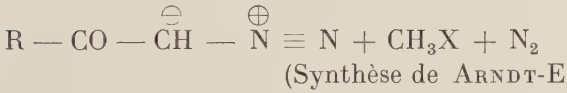
Comme nous désirions préparer des thiazoles aussi purs que possible, nous avons choisi une méthode fournissant le seul isomère bromé sur le carbone-1. Cette méthode utilisée en particulier par Catch et Eliott [21], utilise la réaction des halogénures d'acides R — CO — X avec deux molécules de diazométhane en solution éthérée.

On admet que la réaction a lieu de la façon suivante :



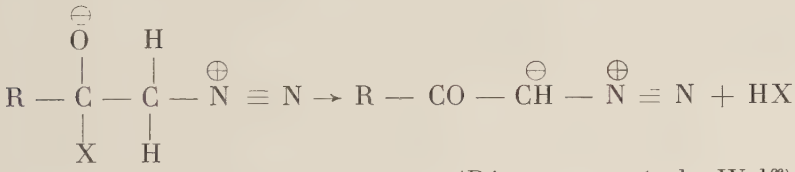
Une deuxième molécule de diazométhane réagit alors sur l'un des hydrogènes mobiles de l'intermédiaire (A) suivant le schéma : (Interprétation de B. Eistert) [22] :



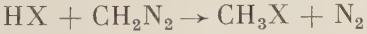


(Synthèse de Arndt-Eistert).

E. Müller [23] donne une autre interprétation : (A) élimine une molécule d'hydracide entre l'halogène et l'un des hydrogènes mobiles.



(Réarrangement de Wolff)



Les deux interprétations rendent compte de la réaction de deux molécules de diazométhane.

Ayant choisi de préparer des cétones bromées plus réactives que les cétones chlorées correspondantes, nos produits de départ ont été les bromures d'acides. Un avantage supplémentaire de ce choix est le rendement plus élevé en cétone bromée.

Kasman et Taurins [24] indiquent un rendement de 38 % en *i.*propyl-chlorométhylcétone, alors que Catch et Eliott [21] indiquent 46 % en cétone bromée. Les quatre auteurs travaillaient en solution éthérée. Pour des raisons de sécurité, nous avions choisi le chlorure de méthylène à la suite de Lutzt [25].

Cet auteur ne distille pas la solution de diazométhane comme les précédents, mais se contente de la décanter de la phase aqueuse. Cette méthode a porté à 61-71 % le rendement de la préparation de la cétone bromée citée ci-dessus. S'il est possible que le chlorure de méthylène convienne mieux à la réaction, il est certain qu'il est beaucoup plus aisé à sécher sur soude que de l'éther. La présence d'eau dans la solution de diazométhane hydrolyse les bromures d'acide en acide qui est transformé en ester méthylique par le diazométhane. Nous avons effectivement reconnu l'ester méthylique de l'acide dans toutes les préparations effectuées.

Lors de la préparation de la *t.* butyl-bromométhyl-cétone, nous avons obtenu dans le pot de distillation quelques grammes d'un produit cristallisant en aiguilles blanches qui ne distillait pas dans les conditions de l'opération.

Bien qu'une simple distillation sous un vide de 10 mm permette d'obtenir ce corps assez pur, nous avons effectué ensuite une cristallisation dans le méthanol vers — 10°. On obtient des aiguilles blanches assez compactes, à l'odeur poivrée, fondant à 72°C (non corrigé).

Ce sous-produit de la réaction n'est d'ailleurs pas le seul, car après lui distille un liquide à point d'ébullition plus élevé qui ne cristallise pas. Ce dernier corps s'était formé en quantité moindre.

Le produit cristallisé qui est soluble dans l'éthanol et le méthanol a été analysé. Son spectre infra-rouge a été aussi étudié.

Ayant obtenu au bout de 3 semaines une 2-4 dinitrophénylhydrazone fondant au-dessus de 340°C, nous pensions qu'il s'agissait d'une cétone bromée.

Pour corroborer ceci le spectre I.R. fait apparaître une bande très importante à 1710 cm-1 qui correspond à la fonction carbonyle, et deux bandes à 1363 et 1395 cm-1 correspondant au groupe *t.* butyle (fig. 1). La bande à 3400 cm^{-1} peut être attribuée à l'humidité de KBr.

L'analyse élémentaire donne :

C %	H %	Br %	Cl %
28,76-28,17	4,06-3,87	63,24-63,46	0

De tels pourcentages conduisent à prendre la formule :

$$(C_3H_5Br)_n\ O_m$$

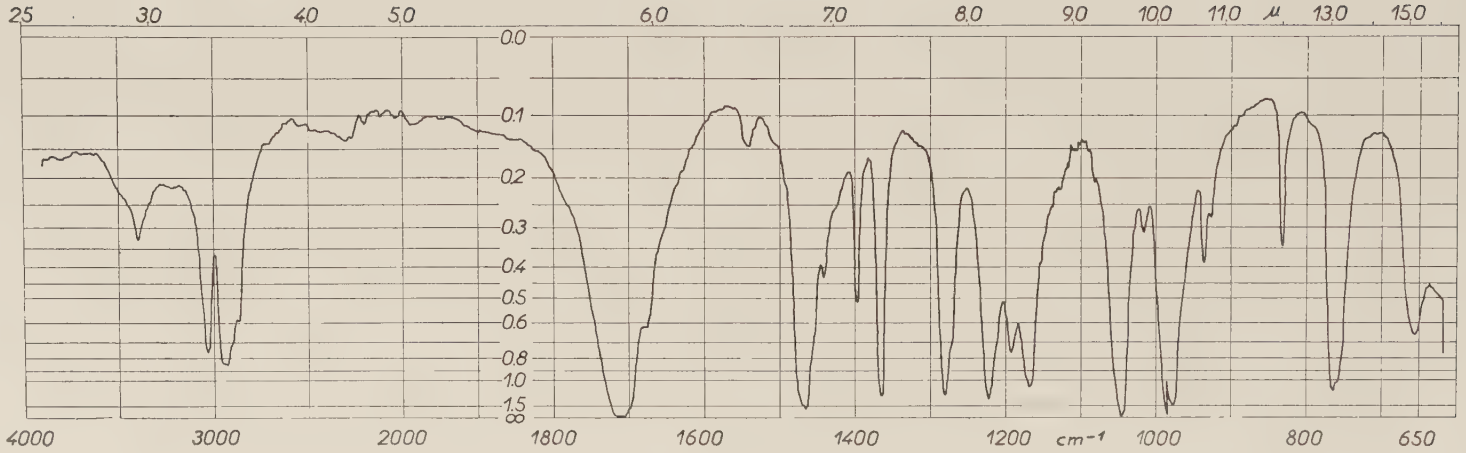


Fig. 1. — Spectre IR de *t*, But — CO — $CHBr_2$ à 1 % dans KBr (pastille).

La cryoscopie dans le benzène d'un échantillon pas très sec du produit donne un poids moléculaire de 243.

Nous proposons dès lors :

$$C_6H_{10}Br_2O$$

Calculé pour $C_6H_{10}Br_2O$:

C %	H %	Br %
28,57	3,96	63,41

Il est donc probable qu'il s'agit du produit :

t.But — CO — $CHBr_2$ dont la constitution n'est pas en contradiction avec le spectre IR et les produits de départ.

La littérature [26] [27] indique pour ce produit un point de fusion de 74-75°5 selon les auteurs.

Scholl le préparait par bromuration de la nitramine pinacolique :

$$t.But — C(CH_3) = N — NO_2$$

et Wittorf par action de l'acide hypobromeux sur le triméthylallylène. Il est indiqué un point d'ébullition de 103°/18 mm qui correspond à nos observations.

En ce qui concerne le mécanisme de la formation de cette cétone dibromée nous n'avons que peu d'éléments ; cependant si on admet que la diazocétone est seule à se former et à réagir sur le gaz bromhydrique en solution, on peut penser, que pendant la nuit de repos de la solution saturée de gaz une oxydation peut avoir lieu qui libère le brome nécessaire à une bromuration de la bromométhylcétone.

Points d'ébullition des cétones bromées (fig. 2).

Et — CO — CH_2Br :

Pmm	10	20	30	40	50	70	90	110	140	150	760
t°C	49	61	69	74,5	79	87	92,5	98	103,5	105	154-5

i.Pr — CO — CH_2Br :

Pmm[3]	25	50
t°C	72	86

Propriétés des cétones préparées, comparées aux données de CATCH et ELIOTT [21]

Acide de départ	Cétones de Catch et Eliott	Rendements	Indice (1) n_D^{25}	PE/50 mm.	Nos rendements (2)	n_D^{25} mesuré	d^{25} mesuré	Réfraction moléculaire mesurée et calculée	PE/50 mm. mesuré
Propionique	Et — CO — CH_2Br	55 %	1,4650	79°	65-72%	1,4656			79-79°5
Butyrique.....	Pr — CO — CH_2Br	27 %	1,4553	92°					
i.Butyrique	*i*.Pr — CO — CH_2Br	46 %	1,4444	86°	61-71%	1,4614 (3)	1,386	33,3 33,0	84-86° (4)
Valérianique	*n*.Bu — CO — CH_2Br	50 %	1,4443	108°					
Isovalérianique	*i*.Bu — CO — CH_2Br	70 %	1,4561	101-102°					
Pivalique	*t* But — CO — CH_2Br (5)				62-73%	1,4628	1,321 (6)	37,5 37,68	102-102°7

(1) Les indices donnés par CATCH et ELIOTT ont été ramenés à 25°C sur la base de — 0,417 $_{10^{-3}}$ par degré, mesurée pour l'isopropyl-bromométhyl cétone.

(2) Nous donnons deux rendements correspondants aux résultats extremums que nous avons obtenus dans nos divers essais.

(3) On remarquera que l'indice donné par CATCH et ELIOTT ne correspond pas à celui que nous trouvons, mais que les points d'ébullitions sont les mêmes. La réfraction moléculaire que nous trouvons est correcte, et notre indice est supérieur à celui de la *n*.propyl bromométhyl cétone. comme c'est le cas pour les *n*.butyl et *i*.butyl-bromométhyl cétones de CATCH et ELIOTT.

(4) L'isopropyl-4 thiazole préparé à partir de l'isopropyl-bromométhyl cétone, s'est révélé contenir 4 % d'un thiazole plus léger, pouvant être de l'éthyl-4 thiazole ; dans ce cas, la cétone que nous avons préparée contenait aussi de l'éthyl-bromométhyl cétone, dont l'indice est plus élevé et le point d'ébullition plus bas. Ceci explique l'intervalle de distillation de 2 degrés observé. Cependant, la quantité de produit étranger est faible pour expliquer la différence des indices.

(5) Produit non préparé par CATCH et ELIOTT.

Analyse élémentaire pour t.But-CO-CH_2Br :

		C	H	O	Br
$C_6H_{11}OBr$	Calculé % :	40,24	6,19	8,93	44,63.
179,0	mesuré :	40,69	5,98	8,42-8,92	44,89-44,41

(6) Litt : d_0^{20} 1,3274
d_0^0 1,3508
d^{17} 1,330.

t.But — CO — CH_2Br :

Pmm	9	15	50	150	718	760
t°C[1]	70-3	77-8	102,7[3]			184-8 (décomposition)
t°C[2]		84		158	215	218

(1) Données de Faworski Welitschkowskaja [28] recoupées par celles de O. Widman et E. Wahlberg [29].

(2) Données de Herbst [30] qui apparaissent comme erronées.

(3) Mesuré.

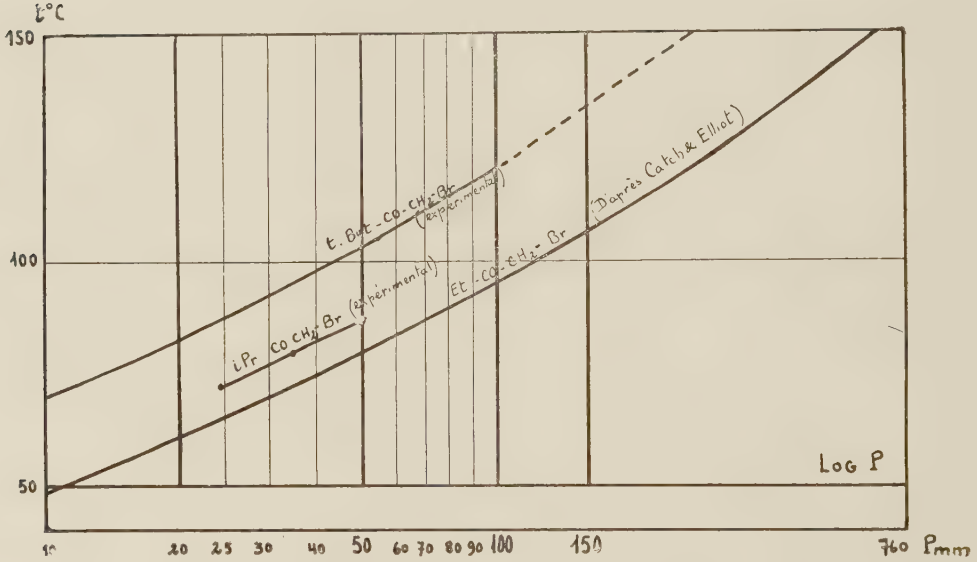


Fig. 2. — Points d'ébullition des Et-, *i*.Pr-, *t*. But- bromométhylcétones en fonction de la pression.

Synthèse du diazométhane

Nous avons été conduits à préparer d'assez grandes quantités de diazométhane (plus de cinquante molécules-gramme), aussi, avons-nous dû faire choix de la méthode la plus pratique dans le cadre d'un laboratoire d'Université.

Les méthodes suivantes sont classiques :

1) Hydrazine, chloroforme et potasse — procédé convenant à la synthèse du gaz.

$$CHCl_3 + NH_2 — NH_2 + 3\ KOH \rightarrow CH_2N_2 + 3\ KCl + 3\ H_2O$$

2) N-nitroso, N-méthylurétane : $CH_3N(NO)\ COOC_2H_5$ et glycolate de sodium (Eistert) [22].

3) Nitrosométhylurée (1), potasse :

$$NH_2 — CO — N(NO)\,CH_3 + KOH \rightarrow CH_2N_2 + KCNO + 2\,H_2O$$

Ce procédé est le plus pratique pour la préparation des solutions dans l'éther ou le chlorure de méthylène. La nitrosométhylurée n'a pas le caractère corrosif du nitrosométhylurétane et se conserve relativement facilement.

Pour préparer les solutions de diazométhane, nous avons opéré à la suite de Lutzt [25], mais en multipliant par deux ou quatre les quantités indiquées par l'auteur. Il suffit de faire réagir la NMU sur la potasse à 50 % située sous une couche de chlorure de méthylène. Cette couche lavée et décantée est séchée sur soude et peut être utilisée telle quelle pour la préparation des diazocétones. Les solutions de diazométhane ne se conservent pas, même à froid, il est bon de les utiliser le plus rapidement possible. Quant au diazométhane gaz, son instabilité est telle que la littérature rapporte des explosions du produit liquéfié à — 13°.

Il faut prendre toute précaution pour éviter une accumulation sous forme gazeuse dans les appareils, car avant que le produit n'ait atteint la pression partielle d'une atmosphère, il explose.

Le diazométhane est d'autre part très toxique, et on opère sous une hotte à l'aspiration puissante, ou mieux, en plein air, et au vent ; on diminue ainsi l'effet de souffle d'éventuelles explosions.

Il est toujous prudent de s'abriter derrière un écran transparent, et il est rigoureusement impératif de porter des gants de caoutchouc assez épais, ayant des manchettes prolongées jusqu'à l'épaule, et de respirer dans un masque à gaz (2). Il est prudent de n'offrir que le minimum de surface de peau aux émanations possibles, toujours signalées par des démangeaisons précédées de picotements ; Gutsche [31] conseille de se laver soigneusement après chaque opération, et en cas de contamination de procéder à un lavage à l'éthanol.

En opérant avec ces précautions, nous avons pu manipuler jusqu'à 14 litres de solution 0,5 N à la fois.

(1) Nous noterons ce produit NMU.

(2) Nous utilisions un masque « FERNEZ » équipé d'une cartouche active « Verte S ».

Dosage des solutions

Les solutions séchées sont dosées de la manière classique par un excès d'acide benzoïque dans l'éther anhydre, suivant le schéma :

$$CH_2N_2 + C_6H_5COOH \rightarrow C_6H_5COOCH_3 + N_2\uparrow$$

L'acide excédentaire est dosé en retour par la soude 0,1 N.

Nitrosométhylurée

Nous avons dit que c'est à partir de la NMU que nous avions choisi de préparer le diazométhane. Arndt [32] décrit une préparation qui se prête bien à la synthèse de grandes quantités : Une solution de chlorhydrate de méthylamine est traitée par de l'urée en excès, de façon à rendre à peu près complète vers la droite la réaction :

$$CH_3NH_2 + CO(NH_2)_2 \leftrightharpoons CO(NH_2)\,N(CH_3)\,H + NH_3$$

La méthylurée de cette solution est nitrosée par l'acide nitreux naissant :

$$CO(NH_2).N(CH_3)\,H + NO_2H \rightarrow CO(NH_2).N(NO)\,CH_3 + H_2O$$

La NMU se conserve bien seulement au-dessous de 0°. Il est d'ailleurs prudent de recristalliser dans le méthanol un échantillon qui a vieilli plus de dix jours. A 20° a lieu la réaction [32] :

$$3\,CO(NH_2).N(NO)CH_3 \rightarrow (CH_3 - N = CO)_3 + 3\,N_2 + 3\,H_2O$$

A 30°, c'est le monomère qui se forme et il peut y avoir explosion. Le Professeur E. Mueller nous a cité le cas de telles explosions, survenues dans son laboratoire. La destruction d'un stock de NMU ne peut être menée à bien que dans le méthanol, à l'ébullition prolongée. Cet alcool pouvant se récupérer ensuite par distillation après addition d'une certaine quantité d'eau. Il ne faudrait pas songer à une destruction par la soude qui conduirait à des explosions. Il est indispensable d'opérer ganté, car au contact de la peau, la NMU libère un peu de diazométhane, qui, douze heures après, entraîne une réaction des tissus cutanés. D'évidentes précautions, quant à la sécurité du laboratoire s'imposent : nettoyage soigné de tout ce qui peut contenir de la NMU, chasse d'eau importante dans les éviers préalablement

acidifiés. Quant aux papiers filtres, ils sont d'abord abandonnés 24 heures dehors et au soleil.

Aldéhydes α-bromés

Une bibliographie des préparations des aldéhydes α-halogénés se trouve dans « Die Methoden der Organischen Chemie » VII/1 p. 362 et suivantes [33]. Il y apparaît que la stabilité des produits augmente avec la longueur de la chaîne, et que la bromuration est plus difficile à réussir que la chloration.

Les aldéhydes à longue chaîne se chlorent directement en solution chlorhydrique 7 N [34] mais il est en général nécessaire de protéger la fonction par acétalisation ou trimérisation.

A. Franke [35] avait préparé les para-acétaldéhyde, et para-propionaldéhyde tribromés, qu'il cristallisait d'un mélange où se trouvaient visiblement des produits moins bromés.

Le paraldéhyde est bromé 1, 2, 3 fois par A. Stepanow [36], qui montre que l'acide halogéné est fixé chimiquement à la fonction.

$$R - CH_2 - CHO + HX \rightleftarrows R - CH_2 - \underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle X}{\underset{|}{\overset{|}{CH}}}}$$

R. Dworzak [37] prépare le bromopropionaldéhyde à partir du propanal, sous forme para, obtenue par contact avec l'acide sulfurique concentré, mais ne donne pas de détails.

Kirrmann [38] brome les aldéhydes en C_5 et au delà par le dibrometrichlorure de phosphore après acétalisation, mais la méthode échoue en deçà. Cependant il réussit à obtenir un peu de propanal bromé et en donne les caractéristiques :

P.E : 109-110°/760 mm
: 52-54°/80 mm
n_D^{20} : 1,4813
d_4^{20} : 1,592

La méthode qui nous a paru a priori la plus facile à mettre en œuvre, est celle qui passe par le trimère. Nous avons ainsi bromé un mélange en équilibre, de forme para, et de forme monomère

du propanal et du butanal. Après avoir essayé un solvant comme A. Franke, nous l'avons supprimé.

La cinétique de ces bromurations était toujours la même ; après un temps de mise en route de l'ordre d'un quart d'heure, la réaction s'accélère pour ne ralentir que dans le dernier tiers, ou le dernier quart de l'addition, au moment précis où commence à s'échapper du gaz bromhydrique.

Le mécanisme de ces bromurations est connu, c'est une catalyse par les ions H^+ et la concentration en brome n'intervient pas [39]. Il y a donc autoaccélération à mesure que se forme du HBr dans le milieu. Quand tout le brome est fixé, l'hydracide non dégagé bloque la fonction aldéhyde de ce qui n'est pas sous forme trimère.

Les réactions possibles sont les suivantes :

$$R - CH_2 - CHO + HBr \overset{(1)}{\rightleftarrows} (R - CH_2 - CHOH)^+ Br^- \overset{(2)}{\rightleftarrows} R - CH = CHOH + HBr$$

$$+ Br - Br \downarrow$$

$$R - CHBr - CHBrOH \quad (3)$$

$$R - CHBr - CHO + HBr \quad (4)$$

$$(RCHBr\ CHO)_3$$

$$(5)\quad 1/3\ (R\ CH_2CHO)_3$$

1re *phase de la réaction.*

La vitesse est contrôlée par (1) à cause du tout petit nombre d'ions H^+ présents.

Pour accélérer cette première phase, nous avons ajouté au milieu quelques ml de solution aqueuse de HBr. Aucun effet n'a été observé. Cependant la présence d'eau peut perturber la réaction.

En présence d'ions H^+ et d'eau, l'hydrate d'aldéhyde se forme.

$$(R-CH_2-CHOH)^+Br^- + H_2O \rightleftarrows R-CH_2-CH(OH)_2 + HBr$$

Si cette réaction est plus rapide que (2) l'énol ne se forme pas plus vite, et la bromuration ne s'accélère pas.

2e *phase de la réaction.*

La réaction (3) est très incomplète dans le sens de la formation de HBr (Stepanow), cependant, la concentration en HBr est suffisante pour que la vitesse de la bromuration ne soit plus limitée par (1).

Cette concentration augmenterait en même temps que celle de l'aldéhyde bromé, mais l'acide se fixe dans le milieu, suivant la réaction (1), jusqu'à ce que la concentration en aldéhyde diminuant, HBr se dégage. Dès cet instant, pour pouvoir se poursuivre, la réaction nécessite que le HBr fixé suivant (1), se dégage suivant (2) en même temps que celui formé en (3).

L'utilisation d'un solvant diminue les concentrations, ce qui doit surtout ralentir la fin de bromuration, déjà très lente.

On obtient donc en fin de réaction le mélange en équilibre (3) et (4). Ce mélange désacidifié ou non, a servi dans nos synthèses. Dans le cas de la réaction avec la thiourée, la présence d'un peu d'acide n'est pas très gênante, et la réaction menée vers 100° permet à l'aldéhyde de se dépolymériser.

Dans le cas de synthèses d'alkyl-5 thiazoles, la sensibilité du thioformamide aux acides et à la chaleur, n'a pas permis d'obtenir de bons rendements (cf. *infra*).

Notons cependant que lors d'une expérience, nous avons réussi à distiller l'aldéhyde désacidifié par le carbonate de soude, et nous avons obtenu un liquide qui était peut-être riche en monomère. Notre mauvaise connaissance de la technique des synthèses directes de thiazole à cette époque, ne nous a pas permis de tirer parti de cette préparation.

Diméthyl-3,3 *butyraldéhyde.*

La préparation de cet aldéhyde nécessaire à la synthèse du *t.*butyl-5 thiazole a été menée suivant L. Schmerling [40].

Par réaction à — 80° du chlorure de vinyle sur le bromure de butyle tertiaire on obtient le *gem.*chloro-bromo, diméthyl-3,3 butane :

$$\text{t.But-Br} + CH_2 = CHCl \xrightarrow[-80^\circ]{FeCl_3} \text{t.But} - CH_2 - CH\begin{matrix}Br\\Cl\end{matrix}$$

Ce produit est ensuite hydrolysé par la potasse à 10 % vers 200°.

Partie expérimentale

Gaz bromhydrique sec

L'appareil est entièrement en verre pyrex, assemblé à l'aide de rodages coniques et sphériques. Réchauffé par un four à résis-

tances, le tube à catalyse mesure 75 cm de long et 23 mm de diamètre. On y empile des morceaux de tube pyrex de 3 cm de long et de 8 mm de diamètre en même temps que 20 g d'amiante platiné (Amiante platiné Prolabo). Le rôle des morceaux de tube est d'empêcher les tassements du catalyseur. On termine le remplissage avec de la laine de verre. Le rôle du four est d'amorcer la réaction (150° environ) puis d'assurer l'isolement thermique par la suite.

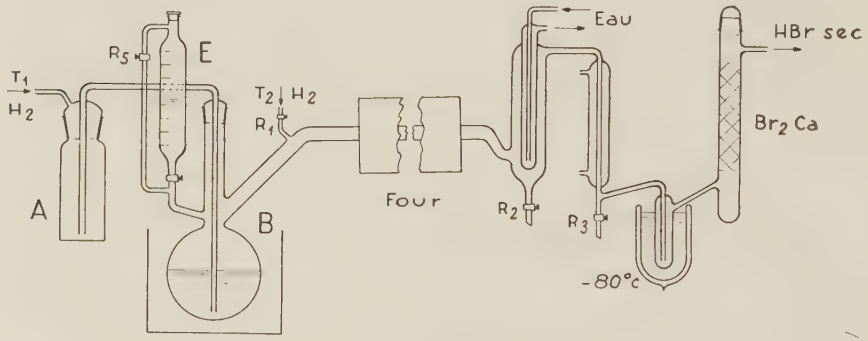


FIG. 3. — *Générateur de gaz bromhydrique sec.*

Le chargement en brome de l'appareil peut s'effectuer pendant la fermeture des robinets R_4 et R_5, ce qui isole l'ampoule E.

Avant la mise en route l'appareil est purgé à l'hydrogène par le robinet R_1 ; le four est ensuite mis sous tension. Au bout de 5 à 10 minutes on ferme R_1 et l'hydrogène obligé de passer par T_1 barbote en B dans le brome. Le mélange gazeux ne doit pas colorer l'atmosphère à la sortie du four. On arrête le chauffage et on règle le débit d'hydrogène. Le ballon B est maintenu vers 30-40° par un bain-marie chauffé électriquement. Si des condensations trop abondantes ont lieu en aval de B, on peut admettre un peu d'hydrogène par T_2 en ouvrant un peu R_1. Le flacon A sert d'anti-retour. R_2 sert à évacuer les condensations d'eau formées sur le doigt réfrigérant. Par R_3 on peut prélever du gaz humide. Pour obtenir du gaz sec on le fait passer dans un piège maintenu vers — 80°, qui arrête aussi les traces de brome, puis sur une colonne de bromure de calcium en plaques.

Le brome utilisé doit être humide, l'eau catalysant la réaction.

Le rendement par rapport à l'hydrogène est de 60-70 %. Débit maximum : 6-8 moles de HBr par heure.

La vie du catalyseur peut être très longue si on prend soin de purger le tube à l'hydrogène après chaque opération.

Acide pivalique (D'après Zoellner et Puntambeker) [41].

Opération sur 25 moles dans le réacteur « Pfaudler ».

615 g (25,5 moles) de magnésium en tournure (PA : 24,5) sont séchés sous vide et sur anhydride phosphorique.

2 312,5 g de chlorure de *t*.butyle (PM 92,5) — 2 750 ml (25 moles) — préparés par action de l'acide chlorhydrique sur le *t* butanol, sont séchés sur le chlorure de calcium et distillés sur moins de 2/10° de degré.

On utilise 7 500 ml d'éther pur préparé de la façon suivante : l'éther du commerce est traité par le sulfate ferreux puis subit deux séchages de vingt-quatre heures sur chlorure de calcium, deux ou trois séchages sur fil de sodium, en changeant le sodium dès qu'il s'est suffisamment altéré (12 heures) et en le renouvelant tant qu'il réagit notablement. On change une dernière fois le sodium et on chauffe à reflux quelques heures pendant lesquelles les fils ne doivent plus s'altérer considérablement, puis on distille.

Le réacteur est séché une nuit à 140° sous courant d'azote sec. Après refroidissement on introduit le magnésium que l'on recouvre de 3 125 ml d'éther. Après addition de quelques paillettes d'iode on introduit une centaine de ml de chlorure de *t*.butyle pur. Le réacteur est réchauffé pour amener l'éther à l'ébullition. On ajoute alors à la vitesse de 1 à 2 gouttes par seconde le reste du chlorure mélangé à 4 375 ml d'éther. On arrête le chauffage, l'éther reflue très légèrement dans un réfrigérant à hélice froide de grande capacité et très efficace qui se termine par un piège à chlorure de calcium. L'addition demande 30 h.

On refroidit le magnésien vers —5° par une circulation à —15° et on le carbonate par de l'anhydride carbonique séché sur acide sulfurique ; le gaz est mélangé à de l'azote séché et débouche au-dessus de la surface du liquide. On ajuste les débits d'azote et d'anhydride de façon à ne pas dépasser 0° et à maintenir l'atmosphère du réacteur en légère surpression. Quand la fixation devient plus difficile on opère sous une pression de 3 cm de mercure. Enfin on sature par un courant d'anhydride envoyé depuis le fond de l'appareil tout en maintenant une surpression d'azote ce qui évite les rentrées d'humidité. Durée : 12 h.

La température étant maintenue au-dessous de 5° on hydro-

lyse par 25 moles d'acide sulfurique à 25 % (2 450 g dans 7 350 g d'eau). L'addition doit être très lente pour les 500 premiers ml. Durée totale minimum : 4 h. Les 3 phases sont alors mélangées le mieux possible pour faire passer dans l'éther le maximum d'acide. La couche éthérée ne doit pas être brune si l'hydrolyse a été suffisamment lente. 15 l d'éther ordinaire suffisent à extraire de l'eau et de la magnésie l'acide qu'elles retiennent encore. Les deux solutions éthérées traitées à froid par de la soude 10 N précipitent le pivalate de sodium.

Les phases solides et aqueuses sont débarrassées de l'éther qui les accompagne encore par distillation, puis portées à 100° pour chasser les produits volatils. Après traitement par de l'acide sulfurique à 25 % on entraîne l'acide pivalique par un fort courant de vapeur d'eau ; le condenseur est maintenu au-dessus de 30° pour éviter les cristallisations. L'acide est relargué par le chlorure de sodium et décanté. Il est alors distillé. Les têtes aqueuses sont jointes à un peu d'éther dont on s'est servi pour extraire la phase aqueuse de l'entraînement à la vapeur ; on récupère ainsi un peu d'acide. On obtient au moins 1 600 g (15,7 moles) d'acide pur : PE 162,5-163,7, soit 63 % de la théorie.

Tribromure de phosphore. — La méthode décrite dans « Inorganic Syntheses » [42] a été modifiée de la façon suivante :

On adapte sur un ballon de 3 l à 3 tubulures rodées, l'ensemble figuré ci-dessous (Fig. 4). La tubulure qui descend au fond du

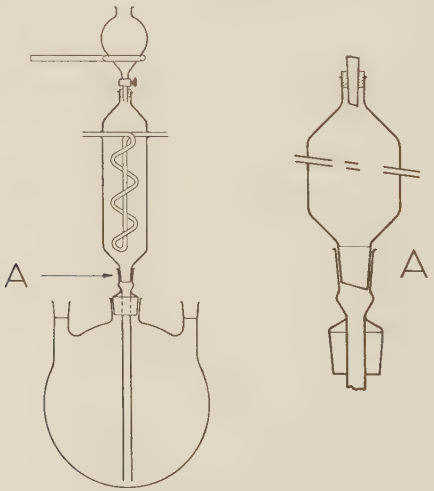


Fig. 4.

ballon doit avoir au moins 10 mm de diamètre ; le réfrigérant à hélice empêche les remontées de vapeurs chaudes. Le joint entre l'ampoule à brome et le réfrigérant peut être constitué par de l'amiante ce qui donne plus de souplesse au montage.

1er *temps* : On adapte un réfrigérant à reflux sur l'une des tubulures latérales ; il doit être assez large et facile à ringarder en cas d'obstruction par du pentabromure de phosphore. On place du phosphore rouge (séché sur anhydride phosphorique) au fond du ballon, dans quatre fois son poids de tribromure de phosphore, comme il est indiqué par « Inorganic Syntheses ».

Après avoir purgé à l'azote l'atmosphère de l'appareil, on porte à ébullition à l'aide d'un bain d'huile ou de paraffine, on cesse alors le chauffage et l'on maintient en température par addition de brome, de façon à consommer les 4/5 du phosphore. On porte au reflux dix minutes et si l'on n'a pas mis trop de brome il ne doit rester que des vapeurs incolores.

2e *temps* : On fait passer par distillation le contenu du ballon dans un récepteur convenable après avoir supprimé les réfrigérants. On laisse un peu de tribromure au fond avec le phosphore en excès. Dès que l'on cesse le chauffage il faut purger l'appareil à l'azote pour éviter les inflammations. Refroidi, l'appareil est prêt à recevoir une nouvelle charge.

Pendant l'addition du brome on peut avoir intérêt à refroidir par un courant d'air la partie supérieure du ballon. Lorsque l'on a ajouté trop de brome, il se condense à la distillation du pentabromure solide stable au-dessous de 100° mais qui se décompose en tribromure et brome au delà.

On a préparé par opérations successives 7,4 kg (27,4 moles) de tribromure à partir d'1 kg de phosphore rouge. Rendement global : 82 %.

Bromures d'acides. — L'acide, de préférence préalablement distillé, est placé dans un ballon avec du tribromure de phosphore en excès dans la proportion moléculaire 2/1 comme l'indiquent en particulier Catch et Elliot [21]. On chauffe doucement jusqu'au démarrage de la réaction. Le réfrigérant qui surmonte le ballon se termine par une canalisation qui permet d'évacuer le gaz bromhydrique qui se forme, à travers un tube à anhydride phosphorique.

Lorsqu'au bout de quelques heures le dégagement gazeux s'est très affaibli, on distille une première fois pratiquement tout ce qui passe en ne poussant pas trop loin l'opération, car les produits pâteux qui encombrent le ballon se décomposent tumultueusement si ils sont trop chauffés. Une deuxième distillation sur 3 ou 4 degrés donne un produit suffisamment pur pour la préparation des diazocétones. S. Kasman et A. Taurins [24] qui préparaient des chlorures d'acides indiquent qu'en effectuant la deuxième distillation après un reflux de 2 h sur 1/10e d'acide benzoïque, l'intervalle de distillation est ramené à un degré.

(1) Bromure de propionyle	PM 137 PE (litt.)	102-103°	Rdt	65 %
(2) Bromure d'isobutyryle	PM 151 PE	» 116-118°	»	78 %
(3) Bromure de pivalyle	PM 165 PE (trouvé)	128°,5	»	75 %

1. (Acide propionique commercial non redistillé).
2. (Acide pur « Prolabo »).
3. (Acide pur par nous synthétisé).

Bromacétone. — Nous nous sommes inspirés de la préparation de la bromométhyl-éthyl-cétone par Catch et Elliot [21].

— 400 g de chlorate de potasse, 2 600 ml d'acétone et 400 ml d'eau sont chauffés au bain-marie à 55°, on y ajoute goutte à goutte 1 070 ml (40 moles) de brome ; celui-ci doit disparaître par agitation. Dès que la réaction a démarré on maintient la température entre 38 et 39°. Durée : 3-4 h.

Une heure après la fin de l'addition on arrête l'agitation et on décante la couche inférieure par siphonage. On lave à l'eau magnésiée et sèche sur chlorure de calcium.

La distillation ne donne pratiquement pas de têtes, le produit passe sur 1 à 3 degrés autour de 47°/16 mm. Les queues très importantes sont constituées de produits polybromés.

Rendement par rapport au brome : 48 % (19,2 moles).

Metzger et Béraud [20] obtenaient 49 % par la méthode de Levene [18] qui ne met pas de chlorate mais emploie de l'acide acétique.

Nitrosométhylurée (Suivant F. Arndt et L. Loewe) [27].

— Une solution de chlorhydrate de méthylamine a été préparée par saturation de la solution chlorhydrique du commerce

avec de la méthylamine gaz, et ajustement à pH 5. La solution obtenue a été titrée de la façon suivante : de la soude en excès connu est ajoutée à une partie aliquote de la solution, on évapore à sec, reprend par l'eau et titre en retour par un acide.

— L'équivalent d'une solution de 3kg de chlorhydrate (44,5 moles) (PM : 67,5) dans 12 l d'eau est préparé à partir de la solution stock précédente. On y ajoute 9 kg d'urée « technique » et l'on porte à une douce ébullition pendant 12 h. Des cristaux blancs (carbamate d'ammonium ?) apparaissent dans le réfrigérant. On termine en chauffant plus fort pendant une heure. On obtient 23,4 kg de solution $d_4^{19} = 1{,}126$.

— 1 100 g (11,25 moles) d'acide sulfurique concentré et 6 kg de glace (dont les derniers fragments ne devront disparaître qu'à la fin de l'opération) sont placés dans le réacteur refroidi à — 15°- — 20°. On ajoute goutte à goutte la solution de 1 100 g (13,75 moles) de nitrite de sodium dans 1/3 de la solution de méthylurée précédente (ce qui correspond à 3 kg d'urée), solution préparée à froid au moment de l'emploi. L'addition est ajustée de manière à éviter un dégagement de vapeurs blanches très irritantes. D'abondantes mousses se produisent qui multiplient par 1,5 à 2 le volume réactionnel. A la fin de l'addition on poursuit l'agitation pour faire tomber les dernières mousses, la température étant ramenée à 0° de — 5°- — 10° où elle se trouvait. Avant d'essorer la NMU précipitée on dissout par agitation les formations cristallines de sulfate de sodium qui adhèrent aux parois plus froides de l'appareil. Le gâteau de NMU est essoré au maximum après lavage par 300 ml d'eau glacée. Si on le lave plus abondamment, par exemple pour dissoudre du sulfate, il est prudent d'effectuer un dernier lavage avec une solution faiblement acétique qui stabilise le produit. Le stockage a lieu à l'abri de la lumière dans des poudriers rincés à l'acide acétique. En essorant toujours de la même façon on peut connaître une fois pour toute la teneur en produit sec, mesurée sur moins de 1 g séché sous vide et sur anhydride phosphorique. R. E. Lutzt [25] indique la correspondance 2,25 moles/276 g humides.

Rendement par rapport à la méthylamine : 70-80 %.

Diazométhane (Selon R. E. Lutzt) [25].

6 480 ml de chlorure de méthylène recouvrent dans un ballon de 10 l une solution de 480 g (8,6 moles) de potasse dans 480 g

d'eau. Un courant d'azote (1) réglable débouche au-dessus de la surface du liquide. L'appareil est refroidi par un bain glace-sel. Un agitateur non rodé constitué par une baguette de verre guidée par un simple tube entraîne le liquide de façon à créer un léger tourbillon. Dès que la température atteint —7° — 8° on ajoute peu à peu 4,5 moles de NMU bien essorée pour diminuer au minimum la concentration de la phase aqueuse ; le produit ne demeure pas en surface. Petit à petit apparaissent des traînées aqueuses au sein de la couche organique.

L'addition faite au fur et à mesure de la disparition des cristaux de NMU dure une bonne heure. Il est essentiel de maintenir une purge d'azote dans l'atmosphère du ballon pour éviter une accumulation de diazométhane gaz qui, avant d'avoir atteint la pression partielle d'une atmosphère, explose très violemment. Le danger est particulièrement net quand pour une raison ou une autre l'attaque de la NMU se fait à la surface libre du chlorure de méthylène. 1/4 h après la fin de l'addition on ajoute 1 920 ml d'eau glacée. On agite 5 minutes en purgeant toujours, puis, ayant retiré l'agitateur, on siphone par surpression la couche organique maintenant au fond du ballon, vers un ballon identique refroidi de la même façon. Il faut prendre grand soin de ne siphoner que la couche organique, il suffit alors de 100-150 g de soude en pastilles pour sécher en trois heures et en agitant, la solution de diazométhane.

La destruction de la phase aqueuse peut se faire par l'acide chlorhydrique.

Dosage : 1 ml de solution sèche de diazométhane est écoulé dans 0,17-0,20 g d'acide benzoïque dissous dans 10 ml d'éther pur anhydre. La coloration jaune de la solution disparaît et on évapore par chauffage à 70°. Les cristaux d'acide benzoïque non réagi sont dissous dans l'éthanol, on multiplie par 3 le volume avec de l'eau et on dose en retour par de la soude N/10 en présence de phénolphtaléine.

Les solutions de diazométhane sèches sont environ N/2 ; les rendements dépendent de la fraîcheur de la NMU utilisée et de la température maintenue pendant les 3 heures de séchage. La solution ne se conserve pas, elle est en perpétuelle décomposition.

(1) Nous avons été amenés à installer ce balayage gazeux pour des raisons de sécurité.

Au moment de l'utilisation, on siphone le contenu du ballon par surpression.

On peut opérer sur les quantités doubles de celles qui viennent d'être décrites.

Cétones bromées (Suivant Catch et Elliot à partir d'une solution de diazométhane préparée suivant Lutzt).

On ajoute à la solution de diazométhane le bromure d'acide sous agitation et à 0°, à raison de 1 mole de bromure pour 2 moles de diazométhane. L'addition se fait à la vitesse de 2 gouttes par seconde, on agite une demi-heure encore, puis on sature la solution de gaz bromhydrique sec au-dessous de 5°, jusqu'à ce que la solution se trouble. La solution est laissée une nuit, puis lavée à l'eau pure, puis bicarbonatée ; cette opération peut s'effectuer dans une colonne à contre-courant. Après séchage sur sulfate de soude le chlorure de méthylène est distillé, il entraîne par azéotropisme les dernières traces d'eau ; la distillation est arrêtée avant la fin ; le chlorure de méthylène restant est évaporé à la trompe à eau et ce qui reste est fractionné sous vide. Lors de l'évaporation à la trompe à eau il faut chauffer un peu pour éliminer la majeure partie des esters méthyliques qui ont pu se former et qui se condenseraient dans les pièges lors du fractionnement.

Et—CO—CH_2Br	PE 79-79,5°/50 mm	Rdt/Bromure	65-72 %
i. Pr—CO—CH_2Br	PE 84- 86° /50 mm (1)	»	61-71 %
t. But—CO—CH_2Br	PE 102-102,7°/50 mm	»	62-73 %

Alkyl-4 thiazoles (D'après Kurkjy et Brown) [13].

(La préparation suivante peut être effectuée sans difficulté sur des quantités plus importantes.)

— 67,5 g (0,326 mole) de pentasulfure de phosphore finement et fraîchement broyé sont mis en suspension dans 100 ml de dioxanne pur et sec.

— 66 g (60 ml) (1,44 mole) de formamide sont ajoutés assez rapidement en agitant efficacement. Dès que la solution tiédit on refroidit avec de la glace.

La température stabilisée vers 20°, on ajoute goutte à goutte une mole de cétone bromée. On attend que les 5 premiers ml

(1) Palier important à 86°.

réagissent (élévation de température) et on maintient la température entre 40° et 45° par un bain-marie glacé en reprenant l'addition. Il est indispensable, surtout pendant le premier tiers de la réaction, de ne pas atteindre le cap critique des 70° où la réaction du pentasulfure sur le formamide s'emballe. La teinte de la suspension fonce lentement. A la fin de l'addition on peut atteindre 80° mais l'expérience a montré que les meilleurs résultats sont obtenus en se tenant au-dessous de 60° et d'une façon générale à la température la plus basse compatible avec la réactivité des produits bromés, c'est un point essentiel de la préparation. Il ne faut poursuivre l'addition que si l'on est sûr que les quantités précédemment ajoutés ont réagi. Ce procédé appliqué à la synthèse des Et-, *i.*Pr, *t.*But 4 thiazoles s'est révélé excellent. Dans le cas du méthyl-4 thiazole, non encore en pleine possession de la méthode, nous avons opéré « au reflux » du dioxanne comme l'indiquent Kurkjy et Brown, c'est-à-dire vers 80°.

A la fin de l'addition on chauffe au bain-marie 1 h pour éventuellement terminer la réaction. On peut alors retirer les pièges à humidité qui protégeaient le milieu réactionnel qui lui est très sensible. On ajoute 30-40 ml d'acide chlorhydrique concentré et 100 ml d'eau. On chauffe 1 h au bain-marie puis on entraîne le dioxanne à la vapeur. Celui-ci est récupéré par addition de soude en paillettes qui permet la décantation des produits organiques. Le milieu qui contient le thiazole est amené à pH 7 (par de la soude 10 N et la base libérée est entraînée à la vapeur. Pour le méthyl-4 thiazole ce pH peut être de 8-9 ; dans le cas du *t.* But-4 thiazole il vaut mieux le ramener à 6-7, un milieu trop alcalin nuisant à la stabilité du produit.

La solubilité des produits décroît très vite avec l'augmentation de la masse du groupe alkyle, aussi, après décantation d'une partie du produit, et relargage au carbonate de soude, l'extraction à l'éther est très facile. Les différentes fractions réunies sont séchées sur chlorure de calcium. L'éther est distillé ; en utilisant une colonne très courte on peut faire passer le thiazole lui-même, que l'on prend sur 5 à 10° car il est encore mélangé à de l'eau. Si le second entraînement à la vapeur a été effectué à un pH pas trop élevé, le produit qui distille ne contient que très peu de produits aliphatiques sulfurés provenant de la décomposition du thioformamide.

Lors de l'entraînement à la vapeur du dioxanne et dans le cas

du *t.* but-4 thiazole, un peu de base peut passer malgré l'acidité du milieu, on peut la récupérer dans beaucoup de produits sulfurés mais c'est en général une très faible quantité.

Pour achever la purification, l'ensemble des quantités préparées est traité en une seule fois, d'abord 5-6 h sur des pastilles de soude au-dessous de 140°, puis après décantation, sur hydrure de calcium à la même température. La base est alors distillée sans colonne vers le pot de la colonne de rectification qui contient un peu d'hydrure de calcium sauf dans le cas du *t.* butyl-4 thiazole qui semble accuser une certaine sensibilité aux alcalis. La rectification a lieu sur une colonne de 10-15 plateaux. Une petite tête aqueuse commence toujours par passer puis la base pure passe sur 1/10 de degré. Dans le seul cas de l'*i.* propyl-4 thiazole la température a monté régulièrement pendant la distillation. Ne sachant si la cause en était à rechercher dans une instabilité de la pression ou dans une impureté du produit, nous avons demandé une chromatographie en phase vapeur du produit (Cf. *infra*).

	Rdt. max. et min.	PE mesuré à la 1re distillation	PE mesuré à la rectification
Méthyl-4 thiazole	67 %	131°/760	132,9°/770
Ethyl-4 thiazole	67-78 %	148-153°/760	74,4°/ 50
i. Propyl-4 thiazole	51-67 %	158-163°/760	80-82°/ 50 (1)
t. Butyl-4 thiazole	63-87,5 %	162-169,5°/760	85,7°/ 50

Les rendements les plus élevés correspondent aux meilleures conditions de température que nous avons décrites et surtout de fraîcheur des réactifs : le pentasulfure doit être fraîchement broyé ; mais l'élément déterminant semble être la fraîcheur du dioxanne qui paraît se conserver assez mal (oxydation ?).

Préparation du dioxanne : le dioxanne du commerce est reflué sur sodium au moins deux fois jusqu'à ce que le métal ne soit plus attaqué et se présente sous forme de nombreuses boules brillantes. Il est alors rectifié sur sodium. PE $\geqslant$ 101°/760 mm et conservé en flacons paraffinés. On a intérêt à extraire le produit des flacons qui le contiennent par une surpression d'azote sec, même l'air sec semble abîmer le dioxanne en faisant baisser les rendements de la cyclisation.

Les cyclisations menées avec du benzène comme solvant dans

(1) Le produit pur passe à 82°.

le cas du méthyl-4-thiazole sans contrôle de la température, ont données 36 %, alors que METZGER et BÉRAUD obtenaient 44 %.

En ajoutant du sulfure acide de potassium au milieu réactionnel comme catalyseur (Suggéré par les travaux de KINDLER [10] sur la préparation du thioformamide) : 15 % (dans le benzène).

Isopropyl-4 thiazole. — Le chromatogramme a montré une impureté à l'état de trace, puis 4 % d'un produit plus léger que l'isopropyl-4 thiazole ; La volatilité relative de ces deux derniers produits étant 1,23. Ce qui peut correspondre à 5 à 7 degrés d'écart pour les P. E. de produits semblables.

Nous avons alors redistillé sur une colonne de 70 plateaux théoriques notre stock, et nous avons effectué plusieurs prélèvements dans les têtes.

Ces prélèvements ont des indices de réfraction qui vont en décroissant, alors que les masses moléculaires mesurées par dosage à l'acide perchlorique montrent qu'un corps à fonction basique de poids moléculaire inférieur à celui de l'isopropyl-4 thiazole disparaît peu à peu.

Si l'impureté n'était pas basique, la masse moléculaire apparente mesurée devrait être plus forte que celle de l'isopropyl-4 thiazole.

Des résultats ci-dessous, il semble que l'on puisse conclure que de l'éthyl-4 thiazole se trouvait dans notre produit. D'après la chaîne de synthèses effectuée, l'explication plausible (en l'absence d'autres données) est que l'acide isobutyrique de départ contenait de l'acide propionique, ou que du bromure de propionyle avait été mêlé par erreur à du bromure d'isobutyryle ; cette hypothèse étant plus vraisemblable, car l'intervalle de distillation de la cétone bromée correspondante a varié de 1 à 2°C suivant les opérations.

Fraction	Masse moléculaire	Indice n_D^{25}	PE/140 mm		PM (théorique)	n_D^{25} mesuré
1	119,6	1,5089	101,7°	*i.* Pr.-4 thiazole :	127	1,5038*
	120,2		103,6°	Ethyl-4 thiazole :	113	1,5144
2	123,2	1,5073	104,8°			
	123,3		107,2°			
3	128,2	1,5043	107,2°			
	127,6		108,7°			

(*) Produit avant rectification sur la colonne de 70 plateaux.

Ces résultats sont confirmés par l'examen aux I. R. (cf. spectres I. R.).

Le graphique ci-dessous indique la possibilité d'une relation linéaire entre masses moléculaires et indices (Fig. 5).

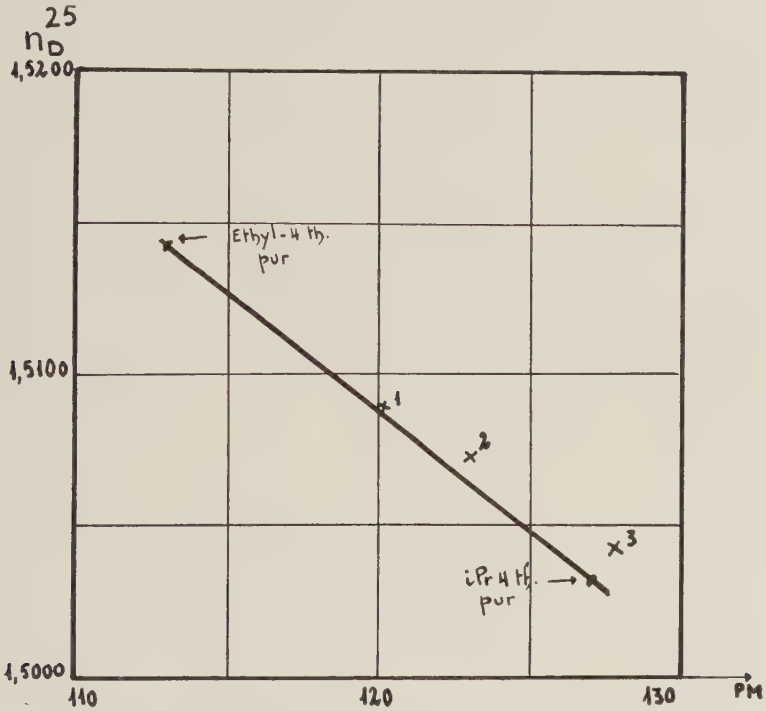


Fig. 5. — Relation : Masse moléculaire-indice entre les fractions 1, 2, 3 et les éthyl-4 et *i*.propyl-4 thiazoles.

Cependant les nombres obtenus pour la masse moléculaire semblent trop élevés, ce qui indique la présence d'un produit non dosable par l'acide perchlorique ; il peut s'agir de l'eau que contient toute tête de distillation d'une base thiazolique.

Le produit qui passe en palier entre 108,74° et 108,75° sous 140 mm a pour densité 1,0293 et indice 1,5033 (à 25°C). En supposant que le mélange initial ne contenait que de l'*i*.Pr-4 thiazole et de l'éthyl-4 thiazole (4 %) le calcul indiquait 1,0300 pour la densité du produit pur et 1,5033 pour l'indice ; il semble donc que notre hypothèse sur la nature de l'impureté soit totalement vérifiée.

L'analyse élémentaire du C et de l'H conduisent à :

		C	H
C_6H_9NS	% Calculé,	56,65	7,132
127,2	mesuré	56,50-56,68	6,93-7,03

ce qui est compatible avec la présence de 4 % d'un éthyl-thiazole.

Thiazole : 2 000 g d'amino-2 thiazole (20 moles) sont dissous vers + 10° dans 10 l d'acide chlorhydrique concentré. On diazote entre —6° et —3° par 700 à 730 g de nitrite de sodium en solution concentrée (80 g de nitrite pour 100 g d'eau). Durée 4 à 5 h. Le nitrite doit arriver sous la surface du liquide et être ajouté à un rythme fonction de l'agitation car aucune vapeur nitreuse ne doit colorer en brun la solution jaune du diazoïque.

On laisse remonter la température jusqu'à 5 à 6° et on ajoute en agitant vigoureusement du cuivre en poudre par petites pincées. La température s'élève il faut la maintenir au-dessous de 12°. Si la réaction s'emballait il faudrait faire tomber mousses et température par addition de neige carbonique dans le milieu réactionnel.

Quand la réaction n'est plus très exothermique (on le vérifie par addition à une prise d'essai de beaucoup de cuivre) on laisse reposer à 0° pendant douze heures. Le pH est alors amené à 7 par l'addition de 6,5 l de soude 10 N, le chlorothiazole est entraîné à la vapeur. Extraction à l'éther et séchage sur chlorure de calcium. L'éther est distillé en évitant de surchauffer le chloro-2 thiazole. Le produit brut (1 800 g) (15 moles) est dissous dans 12 à 15 l d'acide acétique cristallisable. A la solution portée à 90° on ajoute par petites quantités 2 300 g (35 moles) de zinc en poudre et 1 % de cuivre. Le zinc très pur donne de mauvais rendements. On laisse refluer quelques heures. La solution décantée à chaud, le zinc est lavé et l'on récupère une partie de l'acide acétique par distillation. Le pH est amené à 10 par l'addition d'une lessive de soude, et le thiazole entraîné à la vapeur. Après extraction à l'éther et séchage sur chlorure de calcium on obtient par distillation le thiazole. PE 117-118°. Rendement global : 50 à 60 % ce qui correspond à 800 à 1 000 g de thiazole.

Résultats de quelques expériences de diazotation de l'amino-2 thiazole. — Les données ci-dessous sont rapportées à 1 mole

d'amine et données en molécules-gramme. Le milieu de la diazotation est donné dans la première colonne, l'agent de diazotation dans la seconde ; quand celui-ci est le sulfate acide de nitrosyle, on a versé la solution de l'amine dans le sulfate (diazotation inversée). La dernière colonne concerne le catalyseur de décomposition du diazoïque ; le catalyseur au chlorure cuivreux a été préparé selon Metzger et Bailly [43] de façon à ce que la concentration des ions Cl^- soit à l'optimum de N/2. Le catalyseur en milieu acétonique a été préparé d'après J. K. Kochi [44], mais en remplaçant le chlorure de lithium par le chlorure de sodium ; quant au catalyseur sulfate de cuivre et bromure de sodium il a été préparé selon Ganapathi et Mrs Venkataraman [12].

HCl	H_2SO_4	H_3PO_4	HNO_3	$NaNO_2$	$HNOSO_4$	Cu	CuCl	Acétone	NaCl $CuSO_4$	NaBr $CuSO_4$	Rdt. en % halo-2 thiazole	
5				—		—					63-75	(1)
10				—		—					63	
1	2			—			—				50	
	1	1			—		—				51	
	1/2	1/4			—				—		47	
1		2/3			—						30	
	1,25			—				—			17	(2)
		6	3	—						—	85	(3)

(1) Le rendement de 75 % est reproductible et correspond à l'opération précédemment décrite.

(2) Un milieu purement sulfurique ne convient pas à cette diazotation, ce qui n'est pas le cas des amino-2 thiazoles -5 substitués.

(3) Rendement en bromothiazole ; l'acide sert surtout de solvant.

Diazotation de l'amino-2 méthyl-5 thiazole.

— La diazotation en milieu phosphorique-nitrique ne réussit pas, l'acide phosphorique dissout très peu l'amine. On peut utiliser avec des chances égales la diazotation dans l'acide chlorhydrique comme Mc Lean et Muir [45], ou dans l'acide sulfurique à 45 % comme Ganapathi [12].

— La diazotation et réduction par l'acide hypophosphoreux réussit moins bien, mais la meilleure méthode serait la réduction par l'hypophosphite de calcium que nous n'avons pu nous procurer.

Dans le cas de l'amino-2 éthyl-5 thiazole c'est cette dernière méthode qui est la plus adaptée [12].

α-Bromo propanal.

Le propanal (BASF) est trimérisé par addition de 1 % d'un mélange 2/3 acide sulfurique-1/3 eau, en volume. On refroidit immédiatement, vers — 50° le produit cristallise, il fond vers — 30°. L'aldéhyde incolore est décanté et bromé sans solvant au-dessous de 15° par la quantité stoechiométrique de brome. La présence de tétrachlorure de carbone complique inutilement la préparation. Le brome est ajouté au fur et à mesure de sa disparition. La réaction demande 15 minutes pour commencer, puis s'accélère, et quand les 2/3 du brome sont ajoutés ralentit, tandis que du gaz bromhydrique commence à s'échapper. Le produit de la réaction est à peine jaune, c'est un mélange en équilibre du trimère décrit par A. Francke [30] et du monomère. C'est ce produit sirupeux qui contient 90 % du propanal de départ, bromé, que l'on a utilisé pour les synthèses d'amino-2-thiazoles.

Une partie seulement du gaz bromhydrique quitte la solution, l'autre y demeure fixée chimiquement comme l'indique Stepanow [31]. Pour les synthèses de thiazole nous avons débarrassé au maximum le produit de son acidité en le traitant par du carbonate de sodium sec. Le produit était ensuite séché sur sulfate de sodium. La conservation n'est possible que dans la neige carbonique.

α-Bromobutanal.

Le butanal (BASF) traité de la même façon que le propanal a été bromé suivant la même technique, au-dessous de 20°.

Amino-2 méthyl-5 thiazole [45].

Le produit est obtenu par la réaction de 1 mole de thiourée (76 g) sur 1 mole de bromopropanal (137 g).

Nous avons fait plusieurs essais en variant les solvants de la réaction : tétrachlorure de carbone, alcool, eau. C'est une suspension de thiourée dans l'eau qui donne les meilleurs résultats.

Le milieu réactionnel étant l'eau, le bromopropanal brut était utilisé ; on pouvait même ajouter quelques ml d'eau en fin de réaction pour augmenter la vitesse de bromuration.

L'aldéhyde, en partie trimère, est ajouté sur la mole de thiourée dans 70 g d'eau vers 40°. Quand la réaction n'est plus exothermique on chauffe 2 h. au bain-marie.

Traitée à chaud par du charbon actif, la solution est filtrée. On rend alcalin par l'ammoniaque 10 N, on extrait à l'éther. L'éther est à son tour reflué sur charbon et filtré. La solution évaporée donne une huile qui se prend en masse jaune.

Plus le produit est pur, plus claire est sa teinte jaune et moins forte est son odeur. Le produit peut être purifié par distillation sous quelques millimètres. A chaud surtout, il est très sensible à l'oxygène et la distillation doit avoir lieu sous azote. On obtient des cristaux jaune clair très hygroscopiques.

Amino-2 *éthyl*-5 *thiazole.*

Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant du butanal bromé sans solvant, désacidifié sur carbonate de sodium.

La thiourée était en suspension dans l'eau (40 ml par mole) à 90°. En opérant ensuite comme dans le cas de l'amino-2 méthyl-5 thiazole, on a obtenu une huile orange ne cristallisant pas ; son poids correspond à 61 % de la théorie mais elle est très impure.

On a pu obtenir des cristaux blancs de la manière suivante : 25 g de l'huile sont dissous dans 30 g de tétraline et 5 à 10 g de décaline au dessous de 45° ; en refroidissant à — 10° il cristallise une dizaine de grammes que l'on lave à la tétraline froide. La tétraline étant très difficile à évaporer on recristallise dans le tétrachlorure de carbone et sèche sous vide.

Cristaux blancs ; PF 55°, très altérables à l'air.

La difficulté dans ces préparations est l'élimination des résines aldéhydiques qui ne manquent jamais de se former. On les élimine parfois par passages successifs de l'amine au chlorhydrate et retour par la soude ou l'ammoniaque, suivi d'extraction à l'éther Il est aussi possible de précipiter le chlorhydrate d'une solution d'éther sec par le gaz chlorhydrique ; il précipite d'abord le chlorhydrate jaune, qui brunit ensuite (Il s'agit peut-être du dichlorhydrate d'amino-2 thiazole).

La distillation sous vide en atmosphère inerte est aussi à retenir·

Synthèses directes des alkyl-5 *thiazoles.*

Les difficultés rencontrées dans la méthode qui passe par les amines, nous ont amenés à essayer la synthèse directe à partir des aldéhydes bromés du formamide, et du pentasulfure.

— Méthyl-5 thiazole.

— Ethyl-5 thiazole.

L'état polymérisé des aldéhydes bromés utilisés, nécessitant une température supérieure à 80° pour réagir complètement, la réaction de formation du thioformamide s'emballe, et la préparation est impossible. Nous avons été obligés d'ajouter simultanément le formamide et l'aldéhyde, goutte à goutte sur le pentasulfure, dans le dioxanne, en ayant soin de ne pas laisser les réactifs s'accumuler non réagis. La haute température nécessaire à la réaction est nuisible aussi bien à la stabilité du thioformamide, qu'à celle de l'aldéhyde bromé.

Nous n'avons pu obtenir que 5 % de méthyl-5 thiazole, et 17 % d'éthyl-5 thiazole.

En travaillant au-dessous de 50°, selon la technique mise au point pour les synthèses d'alkyl-4 thiazole, nous avons obtenu 8% de méthyl-5 thiazole. Seule la préparation d'aldéhydes bromés monomères purs doit permettre d'atteindre des rendements convenables lors de la cyclisation selon la technique « basse température ».

Ethyl-5 thiazole PE : 61°/42 mm.

— Thiazole.

Nous avons, en collaboration avec P. Roussel [46], intéressé à cette synthèse, essayé la méthode de la synthèse directe dans le cas du thiazole. Les essais menés jusqu'alors en ajoutant le chloracétaldéhyde pur au mélange formamide, pentasulfure, avaient conduit à de véritables explosions.

Les trois réactifs sont pris en quantités stoechiométriques ; en ajoutant simultanément l'aldéhyde et le formamide au pentasulfure en suspension dans le dioxanne, selon la méthode décrite précédemment, la réaction a été maîtrisée, et on a pu obtenir un rendement de 21 %.

Le chloracétaldéhyde était préparé selon la technique mise au point par P. Roussel, à partir du semihydrate. Le semihydrate est distillé et entraîné sur du chlorure de calcium, où il se déshydrate vers 90°. L'aldéhyde chloré pur se trimérise très vite, et doit être utilisé le plus tôt possible.

Diméthyl-3,3 *butyraldéhyde* (d'après L. Schmerling [40]).

— 740 g (10 moles) de *t.*butanol sont traités dans un ballon refroidi vers 15° par un courant de gaz bromhydrique sec, à

saturation. On décante alors la couche organique plus légère que l'on lave à l'eau et sèche sur chlorure ou bromure de calcium. On distille et obtient 2 800 g de bromure de *t.*butyle.

Rendement 80 %. PE 73°.

Les autres méthodes de bromuration (HBr à 48 % ou bromuration au phosphore) ne donnent pas de bons résultats. Toute préparation nécessitant un chauffage du milieu réactionnel est à proscrire.

— 40 g de chlorure de vinyle sont piégés à — 80°. 80 g de bromure de *t.* butyle sont placés au fond d'un tube de verre ayant 60 mm de section et contenant un autre tube coaxial fermé en bas, garni d'un mélange réfrigérant à — 80°.

L'ensemble est refroidi à — 80° ; ainsi le bromure est refroidi par l'extérieur et l'intérieur (fig. ci-dessous).

1 Melange refrigerant
2 Milieu reactionnel

5 g de chlorure ferrique anhydre sont versés sur le bromure solidifié, puis on siphone sur le tout le chlorure de vinyle liquide.

La réaction démarre vigoureusement. On laisse réchauffer à la température ambiante.

Deux heures après, le mélange est lavé à l'eau, décanté, séché et distillé sous 40 mm. Le produit passe à 62-65° C.

Rendement 63 %.

	P. F. (2)	% C	H	O (3)	N	S
Méthyl-4 thiazole picrate $C_{10}H_9O_7N_4S$	176-178° litt : (42) (173-184°)	calculé : 36,59 trouvé : 36,54-37,00	2,459 2,43-2,53	34,12 33,76 34,32	17,07 17,12	9,766 9,59
Ethyl-4 thiazole picrate $C_{11}H_{10}O_7N_4S$	165-167° litt. : (42) (172,5-173°)	calculé : 38,60 trouvé : 38,74-37,78	2,945 3,11-2,85	32,72 32,50 33,07	16,37 16,31	9,366 9,03-9,31
Isopropyl-4 thiazole picrate (4) $C_{12}H_{12}O_7B_4S$	166-168°	calculé : 40,44 trouvé : 39,55-39,80	3,393 2,76-2,92	31,43 32,36 32,77	15,73 15,81	8,997 9,11
t. Butyl-4 thiazole picrate $C_{13}H_4O_7N_4S$	154-155°	calculé : 42,16 trouvé : 42,38-42,73	3,810 3,39-3,90	30,24 31,18 32,17	15,13 14,24	8,657 7,82-7,95

(1) Appareil pour points de fusion à microscope du Dr Hilbck.
(2) Banc à fusion instantanée « Koffler ».
(3) Par différence.
(4) Produit contenant environ 4 % d'éthyl-4 thiazole picrate : ce qui explique parfaitement les résultats.

Les réactifs doivent être anhydres, l'appareillage protégé de l'humidité par un courant d'azote sec.

Le rapport moléculaire Bromure/Chlorure est de 0,9 car on perd toujours un peu de chlorure au démarrage de la réaction.

— Le bromochlorure est hydrolysé à l'autoclave par la potasse à 10 %. Le progrès de l'hydrolyse est suivi par dosage de la potasse restante.

La réaction est du 2e ordre.

A 200° il faut 20 heures pour atteindre 60 % de réaction.
A 240° il faut 5 heures pour atteindre 85 %.

L'aldéhyde formé est très oxydable et correspond aux données de la littérature [40].

Picrates.

Tous les dérivés alkyle-4 et -5 dont nous avons fait la synthèse, forment des picrates avec une solution alcoolique saturée (4,5 %) d'acide picrique. La précipitation du sel est immédiate, sauf pour les dérivés isopropyl-4 et *t*. butyl-4, où il convient de chauffer à reflux pendant quelque temps ; car pour ces dérivés, c'est de l'acide picrique qui précipite à l'addition de la base (en quantité stoechiométrique). Trois ou quatre recristallisations dans l'éthanol donnent un produit pur.

Nous n'avons cependant d'abord pas pu retrouver les points de fusion de la littérature, pour les produits connus. Nous utilisions un appareil à chauffage lent (1), (1 degré/minute). Dans ces conditions, quelque soit le dérivé alkyl-4, il y a décomposition dès 100°, signalée par un nuage de gouttelettes liquides autour des cristaux ; le cristal se dissout dans les produits de décomposition, plutôt qu'il ne fond véritablement.

Mais en utilisant un banc à fusion instantanée (2), il est possible de distinguer fusion vraie (instantanée), et décomposition, (à peine moins rapide). La méthode donne des résultats à 1 degré près.

Mise en ampoules scellées des thiazoles.

Afin d'assurer une parfaite conservation de nos bases, elles sont mises dans des ampoules de pyrex scellées sous vide ; la technique est la suivante :

(1), (2) cf. notes p. 48.

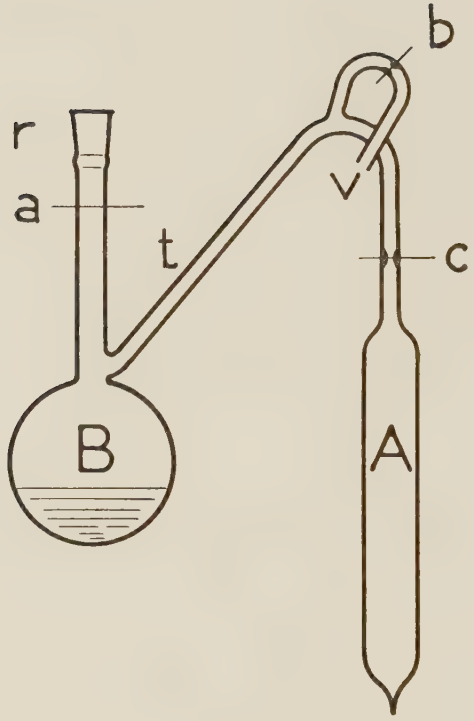


Fig. 6.

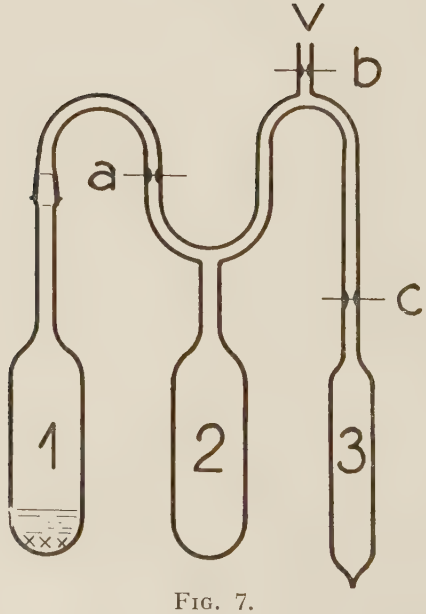


Fig. 7.

Le produit, lors de la rectification est reçu dans l'appareil ci-contre où se trouve un peu d'hydrure de calcium (Fig. 6).

Dès que la quantité désirée se trouve dans le ballon B, la tubulure est fermée en a au chalumeau de façon à séparer le rodage r.

On fait alors le vide par la tubulure V, tout en refroidissant le contenu de B, pour éviter qu'il ne s'évapore. On scelle alors en b. En réchauffant alors en B, on en fait passer le contenu dans la (ou les) ampoules A fortement refroidies.

Il ne reste plus qu'à sceller en C. Il est nécessaire que B ait une forme de ballon, ou que la tubulure t soit longue et en pente, pour éviter qu'un peu d'hydrure de calcium ne soit entraîné par capillarité. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle ne permet pas toujours un très bon vide, lorsque le produit recueilli est légèrement humide, car l'hydrure pouvant encore réagir après les scellements en a et b, l'atmosphère de l'appareil contient un peu d'hydrogène, ce qui n'est pas grave dans le cas des thiazoles.

La méthode la plus douce et qui assure le meilleur vide, est celle qui consiste à compléter l'appareil par un troisième vaisseau (Fig. 7). (1), qui joint au reste de l'appareil par un rodage, il contient l'hydrure et le thiazole ; on évapore sous le vide de la pompe, le produit de (1) vers (2) qui est fortement refroidi. On scelle en (a) et (b) et on fait passer par la même technique d'évaporation le liquide de (2) vers l'ampoule (3), on scelle en (c).

L'inconvénient de cette méthode est sa durée prohibitive pour de grosses quantités de liquide (200 à 300 ml). Quelle que soit la production d'hydrogène en (1) le vide reste excellent et la méthode nécessite un chauffage très modéré qui convient mieux à des produits très délicats.

DEUXIÈME PARTIE

Spectres IR*

Nous avons fait tracer les spectres IR des différents alkyl-4 thiazoles préparés, car trois d'entre eux Ethyl-*i*.Propyl-*t*.Butyl-4 n'étaient pas connus.

Notre but n'était pas de nous livrer à une interprétation exhaustive de ces spectres mais de fournir un instrument de contrôle à ceux qui prépareront ces thiazoles par d'autres méthodes, et, en particulier qui utiliseront des méthodes moins sûres, mais moins pénibles que la synthèse des cétones bromées de départ.

Nous avons déjà nous-mêmes fait un pareil usage de la méthode pour l'identification de l'éthyl-4 thiazole qui se trouvait à 4 % dans l'isopropyl-4 avant fractionnement sur une colonne de 70 plateaux théoriques ; après concentration de l'impureté dans les têtes, l'identification IR est possible (Fig. 14).

Étude sommaire des spectres

— Zone des 3 000 cm^{-1}. Le pic 3 015 cm^{-1}, caractéristique des groupes C-H est seul dans le thiazole ; son intensité diminue dans les 4 alkyl-4 thiazoles en même temps qu'apparaissent et prennent de l'ampleur 4 pics compris entre 2 800 et 2 860 cm^{-1} qui correspondent aux C-H des groupements CH_3.

On notera aussi un petit pic à 2 730 cm^{-1} qui diminue rapidement à partir du thiazole.

— Entre 1 900 et 2 500 cm^{-1} apparaissent des petits pics qui n'ont pas été étudiés, étant trop faibles, il peut s'agir d'harmo-

* Appareil Perkin-Elmer (Mod. 21).

Fig. 8. — Thiazole.

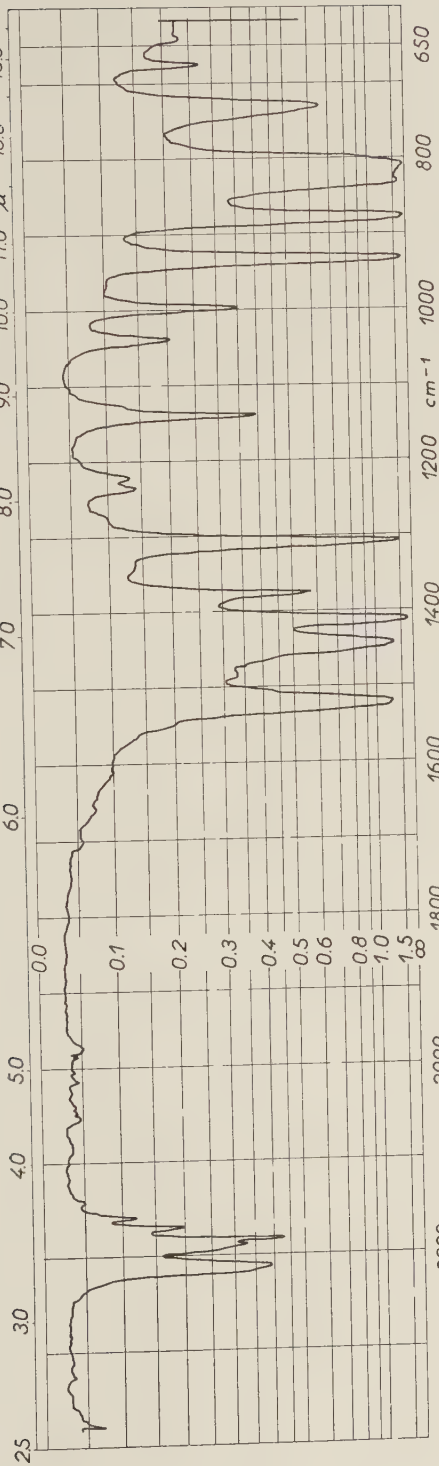


Fig. 9. — Méthyl-4 thiazole.

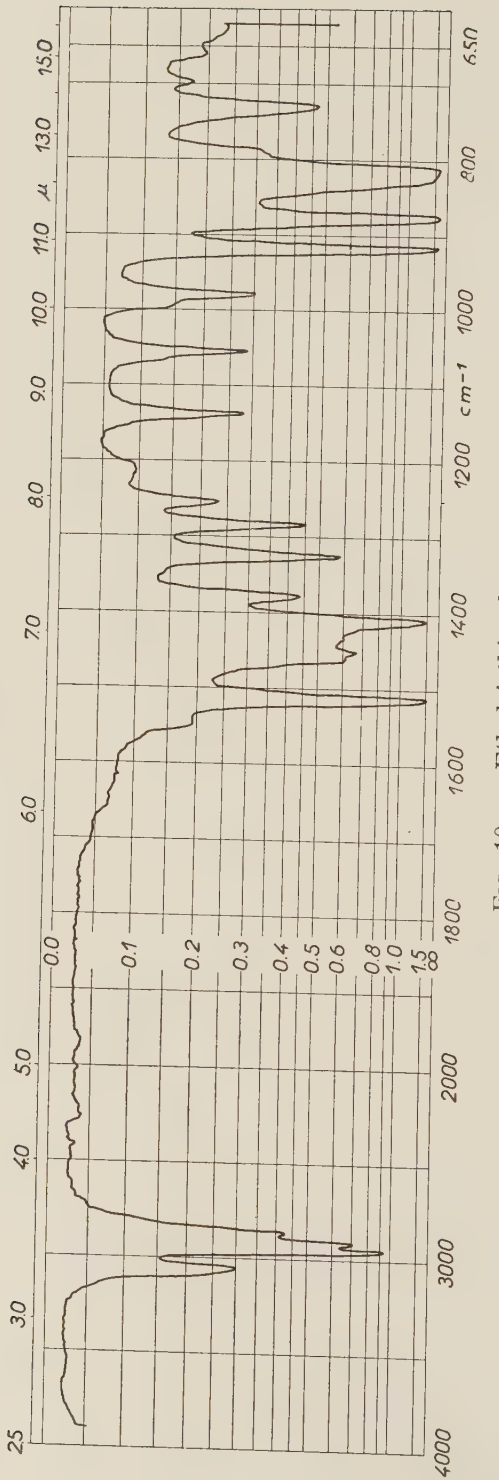


Fig. 10. — Ethyl-4 thiazole.

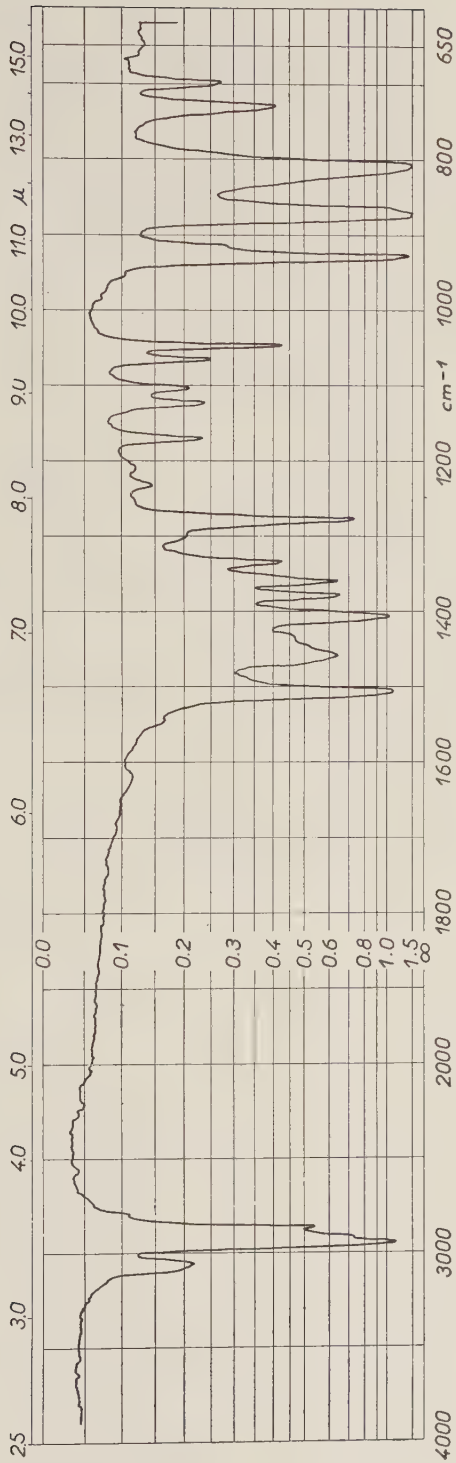


Fig. 11. — Isopropyl-4 thiazole.

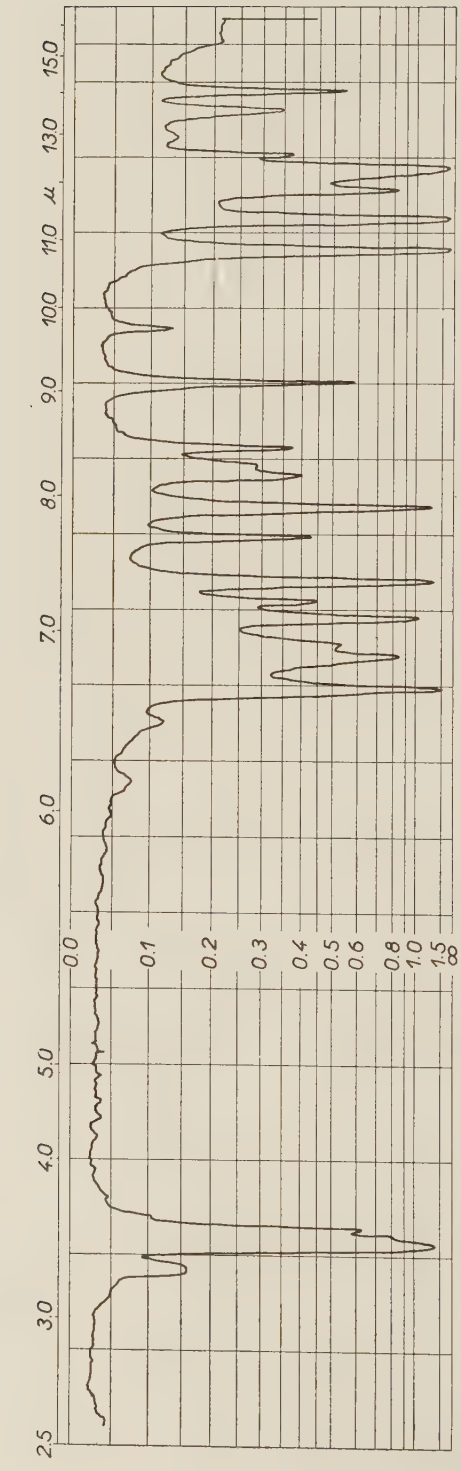


FIG. 12. — *t*.Butyl-4 thiazole.

niques qui apparaîtraient sous une épaisseur de préparation plus importante.

— Zone 1 600-1 800 cm^{-1}. Une faible bande assez large dans le seul thiazole à 1 770 cm^{-1} ; une bande plus importante à 1 610-1 625 cm^{-1} sauf pour méthyl- et éthyl-4. Il s'agit peut-être d'une bande signalée dans la littérature comme caractéristique des thiazoles mais qui n'apparaît pas toujours.

— 1 505-1 520 cm^{-1}. Un pic intense qui correspond à celui que signale la littérature pour le thiazole (liaisons carbone-azote du cycle) le nombre d'ondes diminuant avec le poids du groupe alkyle.

Ce pic se trouve déplacé à 1 475 cm^{-1} dans le thiazole.

Zone 1 300-1 400 cm^{-1}.

Dans cette zone se différencient les groupements alkyles par les vibrations carbone-hydrogène.

Nous donnons ci-dessous les densités optiques relatives dans la bande 1 300-1 400 cm^{-1}. Les pics voisins de 1 325 et 1 375 sont caractéristiques des groupements alkyles étudiés (Fig. 13).

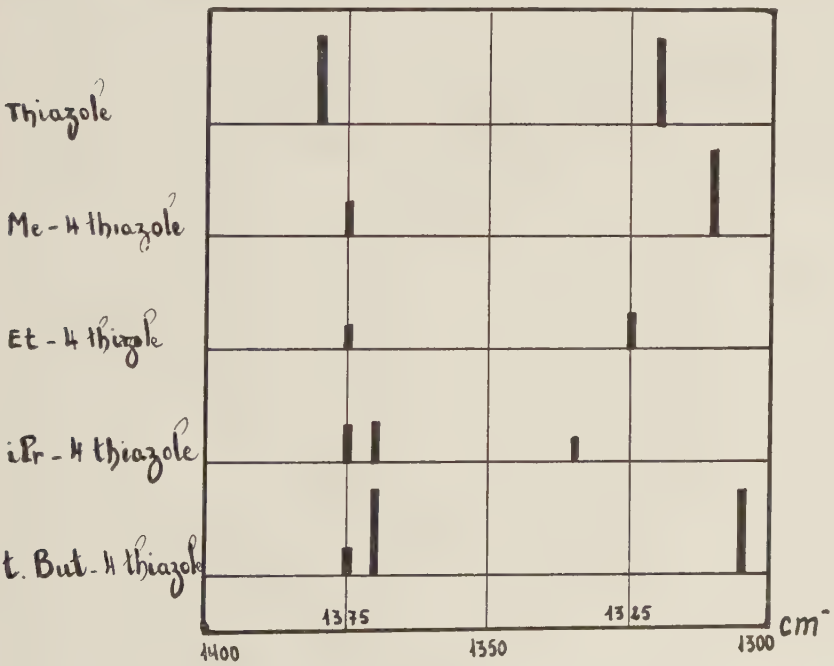


Fig. 13.

On peut aussi signaler la présence d'un pic à 1 450 cm^{-1} absent dans le thiazole et un pic à 1410 cm^{-1} déplacé à 1 380 cm^{-1} dans le thiazole apparent, sur le graphique précédent.

Au-dessous de 1 300 cm^{-1} le spectre comprend de nombreux pics souvent voisins, en particulier entre 700 et 1 000 cm^{-1}, où il serait nécessaire d'opérer sous des épaisseurs inférieures à 20 μ pour résoudre certaines bandes.

Influence de l'eau.

Un thiazole pur n'absorbe que peu entre 3 200 et 3 600 cm^{-1}. L'apparition d'un pic assez large à 3 350 cm^{-1} annonce une hydratation du produit.

Dans le cas de l'*i*.Pr-4 thiazole qui ne solubilise pourtant que peu d'eau, il faut manipuler très vite et à l'abri de l'air pour éviter la bande (OH), en quelques minutes à l'air la bande (OH)

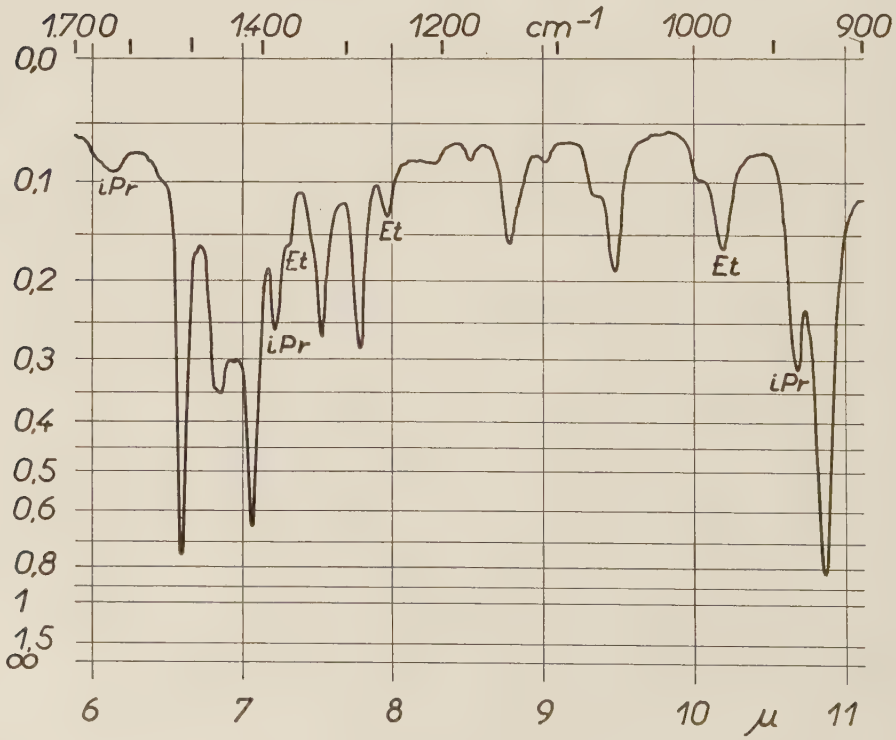


Fig. 14.

prend son intensité définitive que l'on n'accroît pratiquement pas par contact direct du produit avec de l'eau liquide.

Identification de l'impureté concentrée par distillation fractionnée de l'*i*.Pr-4 thiazole : Nous donnons la partie du spectre 900-1 600 cm^{-1} qui a permis de distinguer l'éthyl-4 thiazole dans l'*i*.propyl-4 thiazole (Fig. 14).

TROISIÈME PARTIE

Propriétés spectrochimiques

Densités :

Nous avons dessiné et fait exécuter un picnomètre de 5 ml environ, du type Springen-Oswald (Fig. 15).

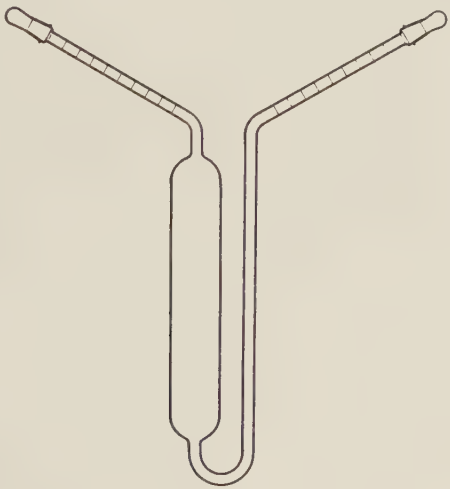


Fig. 15.

Les deux branches obliques sont constituées par un capillaire calibré, portant des graduations arbitraires, mais équidistantes.

L'appareil est fermé par deux petits bouchons légers rodés.

L'angle des branches et des raccordements est tel que lors du remplissage par aspiration (une branche verticale) il ne puisse se former aucune bulle.

L'appareil a été étalonné à 25° avec de l'eau permutée, désaérée par ébullition. Par des expériences successives, on s'est assuré

qu'après essuyage avec du papier filtre, le picnomètre retiré du bain thermostatique, garde le même poids à moins de 0,1 mg près. Le volume correspondant à une division a été mesuré pendant cet étalonnage.

Pour tenir compte de la poussée de l'air, sur le liquide, nous avons utilisé la table du « Bureau of standards » donnant le poids du gallon d'eau pesé dans le vide, et dans l'air à 18° (température de la balance) avec des poids en laiton.

Soit P le poids de l'eau pesée dans le picnomètre, le poids réel est : rP (r : rapport des poids du gallon mesuré dans le vide et dans l'air).

Connaissant la masse d'eau pesée, et sa densité à 25°, on en déduit le volume du picnomètre, qui s'exprime par une relation de la forme :

$V = V_0 + nv$ — V_0 : volume à la division 0

n : nombre total de divisions occupées par le liquide dans les branches à 25°.

v : volume d'une « division ».

La formule donnant la poussée à 18° est de la forme

$$\Pi = \pi_0 + n_1 \pi$$

n_1 : nombre de divisions occupées à 18°.

π_0 est de l'ordre de 5,5 mg.

$n_1\pi$ est toujours inférieur à 0,1 mg, et peut être négligé.

Π est égal à la différence des poids du picnomètre pesé dans le vide et dans l'air.

Π doit être ajouté au poids mesuré du corps en expérience.

La source d'erreur est évidemment la densité de l'eau désaérée utilisée, que l'on prend égale à celle donnée par les tables pour l'eau pure, soit : 0,997 07 à 25,0°.

L'erreur sur chaque pesée est de l'ordre de 2 à 4/100 000.

Le volume étalonné est donc connu à moins de 1/10 000 près.

La masse du corps en expérience est connue avec la même précision.

L'erreur sur la densité est donc inférieure à 2/10 000.

Densité des thiazoles :

	d_4^{25}	
Thiazole	1,1942	
Méthyl-4 thiazole	1,1134	
Ethyl-4 thiazole	1,0702	(litt. d_4^{o} = 1,0817 [16]
i.Propyl-4 thiazole	1,0293	
t.Butyl-4 thiazole	1,0007	

Indices de réfraction :

Ils ont été mesurés au réfractomètre d'Abbe ordinaire à prisme thermostaté, pour la raie D du sodium, l'erreur sur ce genre d'appareil porte sur la quatrième décimale. 0,000 2 au plus.

Réfraction moléculaire :

Des données précédentes à 25°, on peut déduire la réfraction moléculaire :

$$R = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \frac{M}{D}$$

M : masse moléculaire
n : indice à 25°.
D : masse spécifique à 25° = d_4^{25}

$$\left|\frac{dR}{R}\right| = \left|\frac{dD}{D}\right| + \frac{6\,n^2}{(n^2 - 1)(n^2 + 2)}\left|\frac{dn}{n}\right|$$

$$\text{Pour } n = 1{,}5 \quad \frac{d\,R}{R} = 2\,10^{-4} + 2{,}3\,10^{-5} \simeq 2{,}5\,10^{-3}.$$

La réfraction moléculaire du thiazole ayant été mesurée on peut lui comparer celles des autres thiazoles en prenant pour les groupes alkyles les incréments moyens donnés par la littérature.

C : 2,418
H : 1,100

	n_D^{25}	RM	RM calculée*	Exaltation** spécifique %
Thiazole	1,5371	22,265		
Me-4 th.	1,5221	27,157	26,883	1,02
Et-4 th.	1,5144	31,856	31,501	1,13
i.Pr-4 th.	1,5033	36,549	36,119	1,19
t But.-4 th.	1,4959	41,219	40,572	1,59

* A la réfraction moléculaire du thiazole 22,265 on ajoute les incréments de Eisenlohr des CH_2. [48].

** $$\frac{\text{RM mesurée} - \text{RM calculée}}{\text{RM calculée}} \times 100$$

Spectres U. V.

Les spectres U. V. des différentes bases étudiées ont été pris dans le méthanol, cet alcool présentant une bonne transparence au-dessus de 210 mμ.

Un pic important apparaît entre 230 et 245 mμ, un pic secondaire entre 200 et 207 mμ ; cependant il est difficile d'accorder beaucoup de certitude à cette région du spectre où le méthanol absorbe considérablement, diminuant ainsi la sensiblité de l'appareil de mesure ; ce qui est certain c'est seulement l'existence d'un « creux » à 220 mμ.

Nous donnons ci-dessous la longueur d'onde du pic principal. La mesure est reproductible à 2 mμ près. Les coefficients d'extinction moléculaire ε sont peu sûrs car les pesées comportent 5 % d'erreur et l'étalonnage du spectrophotomètre (1) utilisé n'était pas achevé au moment de la mesure, d'où une certaine incertitude sur les densités optiques.

	λ mμ	Différence **	ε
Thiazole	232	0	7.820
Me-4 thiazole	242	10	5.940
Et-4 thiazole	242	10	(6.000 ?)
i.Pr.-4 thiazole	241*	9	—
t.But.-4 thiazole	241	9	4.960

* Mesure effectuée avec un appareil Jobin-Yvon type « Algérie ».
** Différence (λ alkyl-thiazole- λthiazole).

Les coefficients ε sont calculés d'après la relation

$$\text{Log}\,\frac{I}{I_0} = \varepsilon c l.$$

I intensité transmise par la solution.
I_0 — le méthanol pur.
c concentration molaire de la solution (mole/litre).
l = 1 cm : épaisseur de cuve.

Le fait remarquable est l'important effet bathochrome des substituants alkyles (9-10 mμ) alors que dans le cas de la série benzénique il n'est que de 4 mμ. Comme en série benzénique le substituant méthyle a un effet maximum. En ce qui concerne ε

(1) Carry, Modèle 14.

la mesure est imprécise ; le seul résultat certain est la plus grande valeur de ε dans le cas de l'hétérocycle non substitué.

Notons que Ruhle [49] indique 250 mμ et 223 mμ respectivement pour le pic du spectre du sel quaternaire de l'iodure de méthyle et du chlorhydrate du thiazole dans l'eau (Il s'agit de produits hydrolysés). Les spectres de Ruhle accusent comme les nôtres un « creux » entre 230 et 210 mμ.

QUATRIÈME PARTIE

Mesure des pk_a des thiazoles

La comparaison de résultats relatifs aux constantes de vitesse des réactions de l'iodure d'éthyle avec le thiazole [50] et la pyridine [2] laissait prévoir pour les pk_a des bases thiazoliques, des valeurs inférieures à celles qui avaient été mesurées pour les bases pyridiques homologues. En effet, H. C. Brown [2] a montré qu'il existait une relation linéaire entre les constantes de vitesse de la quaternisation et les valeurs des pk_a pour les alkyl pyridines non encombrées ; en extrapolant fortement, on pouvait se demander si le fait que la constante de vitesse pour le thiazole est presque la moitié de celle obtenue pour la pyridine, dans la réaction signalée plus haut, n'entraînerait pas une diminution du même ordre dans l'échelle des pk_a. Les pk_a des alkyl-2 pyridines se situent autour de 5-6, ceux des alkyl-4 thiazoles homologues, pouvaient être attendus autour de 3.

D'autre part, Albert, Goldacre et Phillips [51] ont donné pour le thiazole la valeur de pk_a : 2,53. La méthode utilisée par H. C. Brown pour mesurer les pk_a est utilisable dans le cas des thiazoles, elle requiert l'emploi d'un spectrophotomètre U. V. De certains travaux effectués dans le laboratoire, nous avons conclu que la précision de cette méthode est du même ordre que celle de la méthode électroanalytique. D'autre part un très grand soin doit être apporté à la préparation des cuves spectrophotométriques qui contiennent des solutions M/5 000 à M/10 000.

Les solubilités dans l'eau des alkyl-4 thiazoles ont été mesurées à 25°, toutes sont supérieures à M/100. Comme cette concentration est d'un ordre admissible en titrimétrie, nous avons voulu essayer une méthode de neutralisation de la base par un acide fort.

Dans le cas de la pyridine, dont le pk_a est de 5,23 [2] et la solubilité dans l'eau excellente, la méthode ne présente pas de difficultés, et aux approximations légitimes près, le pH de demi-neutralisation à 25° est égal au pk_a. Les résultats trouvés dans le laboratoire par cette méthode sont en bon accord avec les valeurs communément admises. Dans le cas de pk_a beaucoup plus faibles, les approximations usuelles sont-elles légitimes ? Les courbes expérimentales représentant le pH en fonction de l'équivalent d'acide ajouté, sont peu lisibles autour des points d'inflexion, car le pH est de l'ordre de 3 pour 1/2 équivalent. Nous avons donc établi en tenant compte de tous les facteurs, la relation liant à chaque moment de la titration le pH et la quantité d'acide ajouté.

Nous avons noté :

B : la base.
BH^+ : l'acide conjugué de l'alkyl thiazole.
C : la concentration, en mole par litre, de la solution aqueuse de l'alkyl thiazole.
( ) : les activités.
[ ] : les concentrations.
γ : les coefficients d'activité.
V : le volume initial de la solution de la base.
v : le volume de solution chlorhydrique ajouté.
f : la fraction indiquant le degré d'avancement de la titration.
k_w : le produit $(H^+).(OH^-) = 10^{-14}$ à 25° C.

L'indice (°) indiquant des données relatives au moment initial : $f = 0$.

Nous avons par définition :

$$(1) \qquad k_a = \frac{(H^+)\,(B)}{(BH^+)}$$

Calcul du pH initial de la solution :

$$(2) \qquad C = [B] + [BH^+]$$

(3) $[BH^+] + [H^+]_0 = [OH^-]$ (neutralité de la solution)

Comme le pH initial est voisin de 7 pour les bases faibles.

$$k_w \simeq [H^+]_0\,[OH^-] \text{ ([ ] à la place de ( )).}$$

D'où $[OH^-] = \frac{k_w}{[H^+]_0}$ $\qquad [BH^+] = \frac{k_w}{[H^+]_0} - [H^+]_0$ (3')

(2') $\qquad [B] = C - \frac{k_w}{[H^+]_0} + [H^+]_0$

De (2') et (3') on tire la relation liant k_a et $[H^+]_0$

$$[H^+]_0 = \frac{k_a \left[\frac{k_w}{[H^+]_0} - [H^+]_0 \right]}{C - \left[\frac{k_w}{[H^+]_0} - [H^+]_0 \right]}$$

en confondant ici concentrations et activités.

C étant en général bien supérieur à $[H^+]_0$.

$$[H^+]_0 \simeq \frac{k_a \left(\frac{k_w}{[H^+]_0} - [H^+]_0 \right)}{C - \frac{k_w}{[H^+]_0}}$$

$$[H^+]_0 (C + k_a) = \frac{k_w}{[H^+]_0} ([H^+_0]_0 + k_a)$$

$$[H^+]_0^2 = \frac{k_w k_a}{k_a + C} + \frac{k_w [H^+]_0}{k_a + C}$$

$$[H^+]_0 = \frac{k_w}{2 (k_a + C)} \left[1 + \sqrt{1 + 4 \frac{k_a}{k_w} (k_a + C)} \right]$$

Si $[H^+]_0$ est petit devant k_a.

$$[H^+]_0 \simeq \sqrt{\frac{k_a k_w}{k_a + C}} \qquad pH_0 = \frac{1}{2} pk_w + \frac{1}{2} \log \left(1 + \frac{C}{k_a} \right)$$

Calcul du pH pendant l'addition de l'acide fort :

Après addition de f CV ions H^+, les égalités analogues à (2) et (3) sont ici

(2'') $\qquad CV = (V + v) ([B] + [BH^+])$

(3'') $\quad (V+v)([BH^+] + [H^+]) + V[OH^-]_0 - (V+v)[OH^-] = f\,CV$

(3'') $\quad [BH^+] + [H^+] - \frac{k_w}{(H^+)} = \frac{V}{V+v} \left(f\,C - \frac{k_w}{[H^+]_0} \right)$

[B] et $[BH^+]$ tirés de ces relations sont portés dans la relation (1)

$$k_a\left(\frac{V}{V+v}\left(Cf-\frac{k_w}{[H^+]_0}\right)+\frac{k_w}{(H^+)}-[H^+]\right)=\frac{\gamma_H\gamma_B}{\gamma_{BH}}[H^+]\times\left(C\frac{V}{V+v}(1-f)+\frac{V}{V+v}\frac{k_w}{[H^+]_0}-\frac{k_w}{(H^+)}+[H^+]\right)$$

pH_0 est très dépendant de la pureté de l'eau qui a servi à faire la solution de la base ; si celle-ci est peu soluble C est petit, et la moindre impureté entraîne de grandes oscillations du pH_0.

Nous pouvons ne pas tenir compte de cet effet, en ne considérant que des valeurs de $f > 0{,}1$ par exemple. On peut alors négliger $1/(H^+)$ devant $1/[H^+]_0$

$$(4)\quad pk_a = pH - \log\frac{\gamma_B}{\gamma_{BH}} - \log\frac{[H^+]+\frac{V}{V+v}\left(C(1-f)+\frac{k_w}{[H^+]_0}\right)}{\frac{V}{V+v}\left(Cf-\frac{k_w}{[H^+]_0}\right)-[H^+]}.$$

Posons $\dfrac{k_w}{[H^+]_0} = \varepsilon$ qui est de l'ordre de 10^{-6}

$$\frac{V}{V+v} = \beta$$

$$(4')\quad pk_a = pH - \log\frac{\gamma_B}{\gamma_{BH}} - \log\frac{\beta C-\left(\beta(Cf-\varepsilon)-\frac{1}{\gamma_H}10^{-pH}\right)}{\beta(Cf-\varepsilon)-\frac{1}{\gamma_H}10^{-pH}}.$$

Cette relation a été vérifiée pour des concentrations de 0,1 à 0,01 de base thiazolique dans l'eau, avec une précision relative de 1 % pour f variant de 0,25 à 0,80. L'acide ajouté était de l'acide chlorhydrique. ε peut toujours être négligé.

Si $\gamma_B \neq 1$ dans tous les cas, γ_{BH} et γ_H peuvent s'en écarter comme étant relatifs à des ions.

Influence des activités :

Nous allons essayer d'évaluer l'ordre de grandeur du terme $-\log\dfrac{\gamma_B}{\gamma_{BH}}$. $\gamma_B = 1$ puisque relatif à une particule non chargée, en théorie de Debye-Hueckel. Quant à γ_{BH} nous allons l'évaluer en utilisant la formule limite des mêmes auteurs :

$$-\log\gamma_{BH} = AZ^2_{BH}\sqrt{\mu}$$

— $Z^2_{BH} = 1$ pour un ion monovalent.
— μ est la force ionique de la solution.
— $A = 0{,}51$ dans l'eau.

$$\mu = \frac{1}{2}\left[[H^+] + [BH^+] + [Cl^-] \right]$$

A des infiniment petits près, la relation (3″) donne pour μ

$$\mu = \frac{1}{2}\left[[\beta f C + [Cl^-]] \right] = \beta f C$$

d'où

$$- \log \frac{\gamma_B}{\gamma_{BH}} = - 0{,}51 \sqrt{\beta f C} = - 0{,}51 \sqrt{\frac{C K f}{K + Cf}}$$

En ce qui concerne γ_L nous voyons que la même formule donne pour $h = pH + \log \gamma_H$

$$h = pH - 0{,}51 \sqrt{\frac{C K f}{K + Cf}}$$

Dans le cas des forces ioniques que nous avons à considérer, (inférieures à 0,1) la correction de diamètre des molécules porte sur des unités d'ordre supérieur qui n'ont plus de signification dans nos mesures.

Le terme correctif $0{,}51 \sqrt{\beta f C}$ étant petit, on peut écrire que

(4″) $\quad pk_a = pH - \log [A] - 0{,}51 \, (a \pm) \sqrt{\beta f C}$

$$a \pm = 1 + r \quad r \gtrless 0$$

en posant A la quantité sous log dans (4′) où l'on a fait $\gamma_H = 1$ $a \pm$ représentant la valeur algébrique du coefficient de Δ pH dans le calcul de l'erreur absolue Δpk_a (Cf. *infra*).

La correction d'activité dépend de μ. La formule a été vérifiée en effectuant des titrations en présence de KCl N/10. Les valeurs du pk_a obtenues sont en parfait accord avec les premières, sauf au voisinage de $f = 1$.

Calcul de l'erreur théorique :

Nous avons effectué le calcul des erreurs maximums possibles, introduites par les conditions expérimentales, pour dégager la meilleure utilisation de la méthode.

L'erreur absolue sur pk_a est la somme de trois termes :

$\Delta pk_a = a \, \Delta pH + b \, \Delta K + C \Delta C + d \Delta \beta$ (K concentration de l'acide utilisé).

si $(a = | a \pm |)$

dans le cas où $Cf \gg 10^{-6}$ et en posant $h = pH + \log \gamma_H$.
la formule simplifiée s'écrit

$$pk_a = pH - \log \frac{\beta C (1 - f) + 10^{-h}}{\beta C f - 10^{-h}} = pH - \log u$$

Le coefficient $a = \left| 1 - \frac{\partial}{\partial h} \log u \right|$

$$\frac{\partial}{\partial h} \log u = 0{,}43 \frac{1}{u} \frac{\partial u}{\partial h} = - \frac{\beta C\, 10^{-h}}{[\beta C (1 - f) + 10^{-h}] [\beta Cf - 10^{-h}]}$$

$$a = \left| 1 + \frac{\beta C\, 10^{-h}}{[\beta C (1 - f) + 10^{-h}] [\beta Cf - 10^{-h}]} \right| = \left| 1 + r \right|$$

En remplaçant βCf par $K (1 - \beta)$ le terme $- \log (u)$ s'écrit :

$$- \log \frac{\beta C - K (1 - \beta) + 10^{-h}}{K (1 - \beta) - 10^{-h}}$$

A partir de là on calcule les coefficients b, c, d.

$$b = \left| \frac{0{,}43\, \beta C (1 - \beta)}{[\beta C - K (1 - \beta) + 10^{-h}] [K (1 - \beta) - 10^{-h}]} \right|$$

$$c = \left| \frac{- 0{,}43\, \beta}{\beta C - K (1 - \beta) + 10^{-h}} \right|$$

$$d = \left| \frac{0{,}43\, C\, 10^{-h}}{[\beta C - K (1 - \beta) + 10^{-h}] [K (1 - \beta) - 10^{-h}]} \right|$$

En introduisant $\Delta\beta = \beta^2 (\Delta V + \Delta v)$ et les erreurs relatives, on obtient :

$$\Delta pk_a = a \Delta pH + \left| \frac{0{,}43\, \beta C K (1 - \beta)}{[\beta C - K (1 - \beta) + 10^{-h}] [K (1 - \beta) - 10^{-h}]} \right| \frac{\Delta K}{K}$$

$$+ \left| \frac{- 0{,}43\, \beta C}{[\beta C - K (1 - \beta) + 10^{-h}]} \right| \frac{\Delta C}{C} +$$

$$+ \left| \frac{0{,}43\, C (V - v)\, 10^{-h}}{[\beta C - K (1 - \beta) + 10^{-h}] [K (1 - \beta) - 10^{-h}]} \right| \frac{\Delta (V + v)}{V + v}$$

Nous allons maintenant étudier chaque terme de l'erreur, en tenant compte du fait que Δ pH est supérieur à 0,01 et que les erreurs sur les autres termes doivent lui être inférieures, pour ne pas limiter la portée de la méthode. Pour la commodité du raisonnement, nous remplaçons β par $\frac{K}{K + Cf}$

$$1 - \beta \text{ par } \frac{K + Cf}{Cf}$$

Coefficient de $\frac{\Delta K}{K}$

$$\frac{0{,}43\ C^2\ K^2\ f}{[C\,K\ (1 - f) + 10^{-h}\ (K + Cf)]\ [C\,K\,f - 10^{-h}\ (K + Cf)]}$$

Lorsque le pH est supérieur à 2,5 la fraction est de l'ordre de $\frac{0{,}43}{1 - f}$ c'est-à-dire de l'unité. A condition donc que C et K soient au moins de l'ordre de 10^{-2} mole/litre, l'ordre de ce terme reste à peu près constant pour $f < 0{,}80$.

Coefficient de $\frac{\Delta C}{C}$

$$\frac{0{,}43\ KC}{KC\ (1 - f) + 10^{-h}}$$

Sauf pour des valeurs assez grandes de $KC\ (1 - f) > 10^{-2}$ où la fraction est de l'ordre de l'unité, l'ordre de grandeur est celui de $0{,}43\ \frac{KC}{10^{-h}}$ c'est-à-dire de moins de 0,1.

Coefficient de $\frac{\Delta(V + v)}{V + v}$

$$\frac{0{,}43\ C\ (K + Cf)^2\ (V + v)\ 10^{-h}}{[CK\ (1 - f) + 10^{-h}\ (K + Cf)]\ [C\,Kf - 10^{-h}\ (K + Cf)]}$$

Sous les mêmes restrictions que dans le cas de $\frac{\Delta K}{K}$ ce terme est de l'ordre de :

$$0{,}43 \left(\frac{K + Cf}{K}\right)^2 \frac{V + v}{Cf\ (1 - f)}\ 10^{-h}$$

Pour un volume $V + v \simeq 0{,}25$ litres, l'ordre est de 1 à 3 fois $\frac{10^{-h}}{C}$, c'est-à-dire moins de l'unité.

Coefficient de Δ pH

$$1 + \frac{KC\ (K + Cf)\ 10^{-h}}{[CK\ (1 - f) + 10^{-h}\ (K + Cf)]\ [C\,Kf - 10^{-h}\ (K + Cf)]}$$

Pour les mêmes conditions que précédemment, ce terme peut être de l'ordre de $1 + (K + Cf)\ 10^{-h}$ soit à peu près de l'ordre

de l'unité. On peut se demander s'il est possible de diminuer cette quantité au-dessous de l'unité :

en effet, le second crochet du dénominateur peut devenir négatif pour $C K f < 10^{-h} (K + Cf)$

soit : $\left(\frac{1}{K} + f\,\frac{1}{C}\right) > f\,10^{h}$

Pour h de l'ordre de 2 et $f = 1$ ceci est réalisable avec C ou K de l'ordre de 10^{-2}. Cependant cette condition ne suffit pas, car la valeur de la fraction est très grande autour de ces valeurs de C et K, et comme il est nécessaire d'amener cette valeur autour de — 1, il est pratiquement obligatoire de descendre vers des concentrations bien plus faibles ; à cela s'ajoute le fait que $h > 2$ dans les cas qui nous intéressent, et est en général de l'ordre de trois.

D'autre part, comme nous nous trouvons alors assez loin du minimum relatif de la fraction, il serait nécessaire, si l'on désire diminuer notablement la valeur absolue du coefficient a, de fixer avec précision les valeurs de K, C et f en fonction des différentes valeurs du pH. Aussi est-il préférable d'abandonner la possibilité théorique d'annuler le coefficient a, les erreurs sur les autres termes étant alors difficiles à contrôler.

Conclusion.

Pour des valeurs de f comprises entre 0,2 et 0,8 le pH restant supérieur à 2, les concentrations C et K, comprises entre 0,1 et 0,01 mole/litre, l'erreur absolue sur la mesure du pk_a est de la forme :

$$\Delta pk_a = \Delta pH + \frac{\Delta K}{K} + 0{,}5\,\frac{\Delta C}{C} + 0{,}2\,\frac{\Delta(V+v)}{V+v}.$$

Pour ΔpH de l'ordre de 0,02 il faut que : $\frac{\Delta K}{K} < 0{,}005$

$$\frac{\Delta C}{C} < 0{,}003$$

$$\frac{\Delta(V+v)}{V+v} < 0{,}01$$

L'erreur sur Δpk_a est alors uniquement due à l'imprécision de la mesure du pH et du même ordre qu'elle. Elle est une constante de l'appareil de mesure au plus égale à ± 0,02.

On peut songer à étendre la méthode, à des mesures de pk_a de l'ordre de 2 et au-dessous ; en effet :

pour f = 0,5 par exemple :

$$pk_a = pH - \log \frac{\beta C + 10^{-4}}{\beta C - 10^{-4}} = pH - \log \left(1 + \frac{2\ 10^{-4}}{\beta C - 10^{-4}}\right)$$

Si $pk_a = 1$ et si l'on désire que pH > 2 il suffira que C soit de l'ordre de 10^{-3}, mais la précision de la méthode sera moindre. Si l'on tolère des valeurs de pH plus faibles, d'autres causes d'erreurs viendront s'ajouter (erreur sur le pH). D'autre part, le pH doit être atteint avec des solutions d'acide plus concentrées, ce qui diminue encore la précision du point de vue de la titration, comme du point de vue de la théorie des solutions. Nous avons admis en effet que l'acide était totalement ionisé, ce qui n'est plus vrai pour des pH faibles. Nous avons d'autre part remarqué, que lors des mesures effectuées avec les bases thiazoliques, les valeurs de pk_a obtenues pour f = 1 sont erronnées sans pouvoir trouver de justification théorique suffisante ; pour expliquer les valeurs trop élevées du pk_a que nous obtenions, il aurait fallu admettre qu'une partie importante de l'acide (40 %) n'était pas ionisée, ce qui paraît supérieur aux données de la littérature relatives à la dissociation de l'acide chlorhydrique.

De toute façon l'application de la méthode dans le cas des pH très faibles, nécessiterait une parfaite connaissance de l'équilibre $[ClH \rightleftarrows H^+ + Cl^-]$ dans le milieu réactionnel.

Partie expérimentale [1]

Solubilité des bases dans l'eau.

Elle a été mesurée assez grossièrement dans un tube de 200 ml fermé par un rodage, dans lequel on introduisait un poids connu de substance, à laquelle on ajoutait petit à petit de l'eau. L'appareil est plongé dans un thermostat.

La solubilité diminuant quand la température augmente, pour les bases étudiées, on pouvait effectuer les solutions à 18°, et rajouter juste assez d'eau pour empêcher la démixion à 20°.

[1] En collaboration avec D. Nealy.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Base	Solubilités à 20° C	
	en g pour 100 g d'eau	en moles pour 1 litre d'eau
Méthyl-4 thiazole	30,7	3,12 à 5 % près
Ethyl-4 thiazole.....	2,78	0,246 —
Isopropyl-4 thiazole	1,09	0,0858 —
t Butyl-4 thiazole	0,23	0,021 à 10-15 % près

Titrations, mesure des pk_a.

Les titrations sont effectuées dans une cuve en verre à double enveloppe, thermostatée par une circulation d'eau. Un thermomètre et l'électrode de verre sont fixés sur le couvercle de la cuve.

L'électrode de référence est l'électrode au calomel ; elle est en communication avec le milieu réactionnel, à travers un bouchon de porcelaine poreuse, par un pont à chlorure de potassium saturé. Au fond de la cuve, se trouve un agitateur magnétique.

Les solutions des bases thiazoliques à peu près N/100 sont préparées par pesée, la solution chlorhydrique environ N/100 est titrée par rapport au phtalate acide de potassium, par l'intermédiaire d'une solution de soude.

Les titrations sont menées électrotitrimétriquement, en atmosphère inerte le point d'équivalence étant déterminé analytiquement par le changement de signe de la dérivée seconde du pH, par rapport au volume de réactif ajouté (méthode indiquée par J. J. Lingane [46].

La courbe de titration des bases thiazoliques par l'acide chlorhydrique, que l'on trace, sert à lisser les valeurs du pH mesurées en fonction des volumes d'acide.

Il suffit d'ailleurs de quelques mesures, autour de quelques points par exemple :

$f = 0{,}25 ; 0{,}50 ; 0{,}75 ; 1.$

Ces valeurs de f et de pH correspondant portées dans la formule (4″) donnent des valeurs du pk_a.

Nous avons remarqué que les valeurs les plus concordantes d'une détermination à l'autre, sont obtenues pour $f < 0{,}80$, l'erreur théorique ne suffisant pas à expliquer la dispersion des résultats pour f voisin de 1.

D'autre part, les mesures effectuées à des concentrations comprises entre N/10 et N/100, pour une même base, sont compatibles dans les limites d'erreur que nous nous sommes accordées.

Effectuer toutes les déterminations autour de N/100 assure théoriquement une plus grande exactitude relative entre les valeurs des pk_a des différentes bases ; mais le fait que pour des concentrations autres, les résultats ne sont pas significativement distincts, prouve que la valeur absolue du résultat doit être aussi de bonne qualité ; elle ne dépend que de l'étalonnage du potentiomètre (1) qui est refait de temps en temps à l'aide de solutions tampons.

Exemple :

Méthyl-4 thiazole	0,01162 N dans l'eau
HCl	0,0104 N
Atmosphère	azote

On a utilisé 75,0 ml de solution de la base calculé pour :

f = 0,25	vol. HCl	21,79 ml
f = 0,50	—	43,57 ml
f = 0,75	—	65,36 ml
f = 1,00	—	87,15 ml

Vol. HCl ajouté	pH corrigé (2)	T°C
—	—	—
0,00	6,35	—
10,00	4,04	—
20,00	3,70	24,5
21,50	3,68	24,9
f = 1/4 → —		
22,00	3,67	25,0
40,00	3,34	24,8
43,50	3,27	25,0
f = 1/2 → —		
44,00	3,27	25,0
65,00	3,02	25,0
f = 3/4 → —		
65,50	3,02	25,0
80,00	2,88	24,9
87,00	2,82	25,0
f = 1,0 → —		
87,50	2,82	25,0

(1) Potentiomètre MECI modèle VS.

(2) La correction appliquée aux valeurs observées du pH est déterminée en mesurant le pH des tampons suivants :

Phtalate HK	pH 4,01 à 25°C	(D'après J. J. Lingane) [46].
Tartrate HK	pH 3,57	«
Tampon préparé par M. Carpéni	pH 2,96	«

Les formules exposées (cf. *supra*) conduisent aux résultats suivants :

f	pH corr.	Vml	(V + v) ml	pk_a	Correction d'activité	pk_a corr.
0,25	3,68	75	96,79	3,15	— 0,025	3,12
0,50	3,27	—	118,57	3,15	— 0,061	3,09
0,75	3,02	—	140,36	3,19	— 0,07	3,12
1,00	2,82	—	162,15	3,48	— 0,17	3,31

On remarque la déviation notable observée pour f = 1. On peut penser que les erreurs accidentelles sont responsables de cet état de chose puisque les coefficients des erreurs relatives deviennent grands pour f = 1. Cependant le fait que pour toutes les titrations on a trouvé pour le pk_a calculé pour f = 1 une valeur par excès, semble indiquer que la cause doit être recherchée ailleurs (coefficients d'activité mal connus).

On a effectué deux autres titrations dans les mêmes conditions, elles conduisent à prendre la valeur 3,12.

Des titrations effectuées à des concentrations de base plus fortes (0,02 à 0,1 N) donnent les mêmes résultats pour f < 0,80.

Les erreurs maximums théoriques calculées comme on l'a indiqué en première partie, sont d'ordre inférieur à celles que l'on commet dans l'évaluation du pH (± 0,02).

On a donc pris : $pk_a = 3,12 \pm 0,02$.

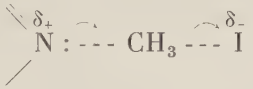
Résultats :	pk_a à 25° C	Précision ± 0,02 unité pH
Thiazole	2,58	litt : 2,53 [51]
Méthyl-4 thiazole	3,12	
Ethyl-4 thiazole	3,17	
i.Propyl-4 thiazole	3,00	
t.Butyl-4 thiazole	2,87	

CINQUIÈME PARTIE

Cinétique de la réaction de l'iodure de méthyle et des alkyl-4 thiazoles

H. C. Brown a effectué ses réactions entre bases pyridiques et iodures d'alkyles dans le nitrobenzène. Le cas le plus simple semble être celui de l'iodure de méthyle, car l'encombrement du groupe méthyle est le plus faible et la stabilité de cet iodure est satisfaisante.

La vitesse de la réaction est liée à la stabilité du complexe activé intermédiaire :



L'ordre de la réaction lié à son mécanisme est 2 ; la phase lente est sans doute la formation du complexe.

L'ordre peut apparaître supérieur à 2 dans certains cas, mais c'est un ordre apparent car des réactions secondaires peuvent entrer en compétition.

Influence de l'halogénure d'alkyle.

Les iodures sont les plus réactifs des halogénures, aussi ont-ils été choisis. Cependant la décomposition thermique peut être importante, ce qui élimine les iodures d'isopropyle et de *t.* butyle ; ce dernier est très peu stable et trop facile à ioniser pour être utilisable.

H. C. Brown a utilisé les iodures de méthyle, éthyle et isopropyle, il n'a rencontré de difficulté qu'avec le dernier.

Comme notre but est une étude comparative des bases thiazoliques, on a choisi l'iodure le plus simple.

La taille du groupe méthyle est loin d'être négligeable et dans le complexe de transition, ce groupement doit être coplanaire. Comme dans le cas de la pyridine, nous nous attendions à voir la vitesse de la réaction diminuer avec la taille du substituant en ortho de l'azote.

Influence du solvant.

Le solvant a pour rôle de faciliter plus ou moins la réaction. Pickles et Hinshelwood ont étudié son influence sur l'énergie d'activation E et le facteur de fréquence A de la relation d'Arrhenius :

$$k = A \exp - \frac{E}{RT}$$

L'énergie d'activation diminue régulièrement quand la polarité du solvant augmente, alors que pour le facteur de fréquence, l'augmentation tend rapidement vers une limite. Dans le cas de solvants apolaires, l'un des réactifs peut jouer un rôle par sa polarité et la réaction tend vers le troisième ordre [4]. Le premier effet traduit l'abaissement de la barrière de potentiel dû à la formation plus aisée d'un complexe ionique en milieu polaire ; le deuxième effet est attribué par les auteurs à une désactivation du complexe qui libère les produits de réaction.

Le solvant peut dans certains cas (alcools) entrer en réaction et donner des produits secondaires [3].

L'influence de la constante diélectrique a été étudiée par Hinshelwood et Winkler [52] et plus récemment par R. M. Fuoss [53].

Certains solvants comme les carbonates de propylène et d'éthylène, le 2-4 diméthyl sulfolane surtout, permettent de conserver à la réaction l'ordre 2 presque jusqu'à 100 % de réaction, tout en faisant varier la vitesse dans des proportions qui dépendent de celles du mélange de solvants utilisé (donc de la constante diélectrique).

De tels produits sont intéressants, mais moins classiques que le nitrobenzène, aussi ne voulant pas étudier le mécanisme complet, mais la vitesse initiale, c'est ce dernier solvant que nous avons choisi.

Un autre effet du solvant, et non le moindre, est de solubiliser les produits de réaction. Pickles et Hinshelwood avaient

remarqué que les sels quaternaires solides catalysent la réaction en l'accélérant.

L'interprétation était une catalyse de surface.

Influence des concentrations.

Nous venons de voir que les sels quaternaires, lorsqu'ils précipitent, perturbent la réaction ; il y a donc lieu de ne pas avoir des concentrations trop élevées, d'autant plus qu'il a été montré que dans la réaction de l'iodure de méthyle et de la triméthylamine dans le tétrachlorure de carbone [54] la constante de vitesse varie avec le rapport des concentrations initiales de réactifs, et tend vers une limite commune pour des concentrations très faibles. Dans le cas du nitrobenzène, beaucoup plus polaire, cet effet est certainement moins marqué.

D'autre part, un autre fait doit être pris en considération : H. C. Brown dans son étude des alkyl-2 pyridines a rencontré un équilibre à 5 % de réaction pour le substituant *t*.butyle, les concentrations initiales des réactifs étant égales. Dans de tels cas, un excès d'iodure a permis de revenir à une réaction d'ordre 2 non équilibrée pour des températures inférieures à 100°.

L'intérêt d'un tel effet est aussi de diminuer l'effet de la décomposition thermique de l'iodure.

Nous avons suivi H. C. Brown qui utilisait des concentrations décinormales. La mesure de l'avancement de la réaction a été faite par dosage de la base restante par l'acide perchlorique, ce qui est préférable au dosage de l'iode non réagi. Le dosage spectrophotométrique U. V. est difficile car la moindre impureté absorbe dans la région utilisable du spectre [53].

Résultats.

Le dosage par l'acide perchlorique en milieu acétique a été moins facile que pour les bases pyridiques car le pk_a des thiazoles s'est révélé notablement plus faible (2,58 à 3,17), mais avec de l'habitude, l'opération ne présente pas de difficulté majeure (cf. partie expérimentale).

Les cinétiques étudiées se sont révélées être d'ordre 2 comme on l'attendait. Mais la suite croissante des vitesses n'est pas tout à fait celle des bases pyridiques homologues.

L'augmentation de l'ordre apparent de la réaction s'est mani-

festé dès 25 à 30 % de réaction dans le cas de l'isopropyl-4 thiazole et ce, d'autant plus, que la température est plus élevée. Remarque analogue à celle qui a été faite seulement dans le cas de la *t* butyl-2 pyridine.

Le *t*.butyl-4 thiazole a, comme on l'attendait, montré de la difficulté à réagir, aussi avons-nous utilisé un excès d'iodure de méthyle.

Malgré cette précaution, à 90°, la cinétique quitte rapidement l'ordre 2, et il nous a fallu mesurer la pente de la courbe au temps 0 (cf. partie expérimentale).

Ces deux derniers thiazoles réagissent donc moins normalement que les pyridines correspondantes.

Le cas du thiazole n'a pas son équivalent en concentrations décinormales ; en effet la solubilité des sels quaternaires est faible et celui-ci précipite vers 30 % de réaction. On a d'ailleurs remarqué un fléchissement de la vitesse un peu avant le début de la précipitation, puis une accélération, cf. partie expérimentale. Cette accélération correspond aux remarques de Pickles et Hinshelwood.

Nous avons remarqué que la solubilité du sel quaternaire dans le nitrobenzène augmente avec la longueur de la chaîne carbonée et, s'il a été possible d'obtenir tous les sels cristallisés, c'est en opérant à forte concentration.

Les formes cristallines apparentes dans le nitrobenzène sont les suivantes :

iodure de N. méthyl	H-4 thiazolium		longues aiguilles
iodure »	méthyl-4	»	petits cristaux massifs
» »	éthyl-4	»	fines lamelles
» »	isopropyl-4	»	prismes mono- ou triclini-ques (?)
» »	tertiobutyl-4	»	longs prismes plats

Tous ces cristaux sont à peine teintés en jaune par le nitrobenzène, mais peuvent être obtenus blancs par lavage à l'éther anhydre.

L'eau décompose ces sels, sauf peut-être le premier. Les deux premiers fondent à 150-152° d'une façon nette.

Nous avons calculé énergies d'activation et facteurs de fréquence d'une part, enthalpies et entropies d'activation d'autre part.

En ce qui concerne les facteurs de fréquence et les entropies d'activation, ils varient peu, aussi est-il difficile de tirer des

conclusions tranchantes. D'autant plus que pour chaque base, l'intervalle de température est centré de façon différente.

Les énergies et enthalpies d'activation sont plus différenciées et suivent l'ordre :

Ethyl < Méthyl < H < *i*.Propyl < *t*.Butyl.

Les énergies d'activation calculées pour 25°C par la formule :

$$E = \Delta H^{\neq} + RT \text{ (cf. partie expérimentale)}$$

sont dans le même ordre, mais, méthyl et éthyl ne diffèrent que de 1 %, ce qui n'est pas significatif.

Les constantes de vitesse calculées pour 25° sont dans l'ordre :

Méthyl > H > Ethyl > *i*.Propyl > *t*.Butyl.

Les alkyl-pyridines ont un ordre différent, celui des encombrements croissants. Il semble donc que dans le cas des thiazoles, l'effet stérique ne suffit pas à expliquer complètement les différences.

On remarquera d'ailleurs que les enthalpies d'activation croissent en même temps que le pk_a diminue, sauf pour les deux termes les plus encombrés qui, bien qu'ayant un pk_a plus élevé que celui du thiazole, sont moins réactifs vis-à-vis de l'iodure de méthyle.

Cinétiques

Partie expérimentale

Le Nitrobenzène.

Du nitrobenzène « pur » (Prolabo) a été rectifié sous une pression de 50 mm environ, ce qui abaisse son point d'ébullition vers 120°. L'avantage de la rectification sous vide est qu'elle ne nécessite pas un chauffage exagéré et qu'elle permet une élimination plus facile de l'eau, qui au début se condense dans la tête de la colonne. Le remplissage de la colonne doit être inerte, (hélices pyrex). Nous n'avons pu distiller (sous 760 mm) le nitrobenzène sur un remplissage métallique « Dixon », il y avait production de nitrosobenzène donnant une coloration verte au distillat. Ce nitrosobenzène, bien que produit solide à la température ordinaire, a été éliminé dans les têtes de distillation sous vide et

sur remplissage pyrex. Cette distillation nous a permis d'éliminer l'eau.

Le nitrobenzène distillé, ($d_4^{25} = 1{,}203$) est conservé dans un flacon d'où il est extrait par surpression d'azote sec.

Iodure de méthyle.

L'iodure de méthyle « pur » (Prolabo) a été rectifié sur une colonne à remplissage pyrex et pris sur 0,1 degré. Cette opération n'a mis en évidence aucune impureté dans le produit de départ.

Solution des bases.

On pèse 0,1 mole de la base par excès (0,5 à 0,1 %) que l'on dissout dans 500 ml de nitrobenzène à 20°. Cette solution, presque 2 N/10 est titrée par l'acide perchlorique standard. La pesée est effectuée avec le maximum de soin, dans une fiole de 25 ml à long col, d'où la base est extraite par dissolution dans le nitrobenzène.

La solution est versée dans une fiole jaugée et complétée à 500 ml, à 20°C.

Solution d'iodure de méthyle.

On prépare de la même façon une solution 2 N/10 d'iodure de méthyle dans le nitrobenzène ; si l'on prend soin de dissoudre les 14,2 g d'iodure dans le nitrobenzène, avant de les faire passer de la fiole de 25 ml dans celle de 500 ml, et en refroidissant légèrement, on ne perd que très peu de produit, malgré sa grande volatilité.

Dosage de l'iodure de méthyle.

Nous avons employé la méthode indiquée par H. C. Brown. 5 ml de la solution sont écoulés dans une solution alcoolique de nitrate d'argent en excès. Après une nuit, on dose cet excès par le sulfocyanure 0,1 N en solution aqueuse.

Lors du dosage en présence de quelques gouttes d'une solution de sel de Mohr, il y a lieu de s'assurer du virage par une attente de quelques minutes ; en effet, il a souvent lieu quelques dixièmes de ml trop tôt, la coloration disparaissant quand le solide préci-

pité s'est rassemblé au fond de la fiole d'Erlenmeyer qui contient les réactifs.

Pour préparer la solution argentique, on pèse le nitrate d'argent solide (0,3-0,5 g) que l'on dissout dans le minimum d'eau. On ajoute alors 30 à 50 ml d'éthanol à 95 %.

Solution stock d'acide perchlorique.

L'acide perchlorique est l'acide de Prolabo à 65 % (d = 1,615). Nous avons préparé la solution acétique selon la méthode indiquée par H. C. Brown [2].

77 g de solution à 65 % (50 ml) (0,475 mole) sont écoulés goutte à goutte, et au-dessous de 20° dans 157 g (1,54 mole) d'anhydride acétique. Le mélange presqu'incolore est complété à 1 000 ml avec de l'acide acétique R. P. pour analyse. Cette solution stock est 0,5 N.

La solution perchlorique est amenée vers 0,1 N par addition d'acide acétique et est standardisée par rapport au phtalate acide de potassium, après un repos de 24 heures.

L'indicateur est le violet cristallisé à 0,2 % dans l'acide acétique (on ajoute un peu d'anhydride pour éviter l'hydratation trop rapide de l'indicateur). 3 gouttes sont suffisantes pour un volume de réactif de 20 ml. Un blanc permet d'en mesurer l'effet que l'on retranche des lectures de volume. Il est indispensable d'opérer avec le même compte-gouttes. Nous avons vérifié que le passage de la teinte bleue à la teinte verte correspondait bien au point d'équivalence lors d'un dosage de thiazole. Pour cela nous avons mené la titration à la fois colorimétriquement et électrotitrimétriquement, à l'électrode de verre.

La courbe mV, fonction du volume d'acide, présente bien son point d'équivalence au moment du virage du bleu au vert. Le changement de teinte est net, bien que la coloration continue ensuite à évoluer du bleu-vert au jaune, mais c'est le changement de coloration brusque qui constitue le virage.

Nous avons essayé de titrer l'acide par rapport à la pyridine, et au bicarbonate en solution acétique, comme le conseille H. C. Brown ; mais nous avons préféré le phtalate acide de potassium, qui nous donnait des résultats moins dispersés.

On pèse 0,15 à 0,20 g de phtalate sec (PM : 204,2) que l'on dissout dans 40 ml d'acide acétique. La dissolution est assez

lente (10 minutes sous agitation). Il y a lieu de protéger la solution pour lui éviter l'hydratation qui perturbe le dosage.

Le changement de teinte est d'autant plus difficile à apprécier que le pk_a de la base titrée est plus faible ; si les dosages du phtalate acide de potassium ou de la pyridine donnent un virage très franc, il n'en est pas de même avec les alkyl-thiazoles pour lesquels on demeure assez longtemps dans le bleu. Aussi le dosage du thiazole ($pk_a = 2,58$) est-il plus difficile. En opérant toujours dans les mêmes conditions, l'œil de l'opérateur est accoutumé après vingt à trente de ces dosages.

Il y a lieu d'utiliser un minimum d'indicateur. D'autre part, nous avons remarqué que si la présence d'eau perturbait gravement la titration, il en était de même d'un excès d'anhydride acétique. De l'acide acétique utilisé, contenant de l'anhydride libre (signalées par quelques fumées) a modifié certains résultats, le virage avait lieu avant le moment où il devait se produire. On peut pallier cet inconvénient en abandonnant plusieurs minutes à l'humidité atmosphérique le verre bécher qui sert au dosage ; mais il est préférable toutefois de s'assurer de l'absence d'anhydride.

En effet, si le stock d'acide contient de l'anhydride, ce dernier disparaît en quelques jours par une hydratation inévitable, et les caractéristiques du virage varient d'une façon continue pendant toute cette période. D'autre part, lorsque la base thiazolique est titrée en présence du milieu réactionnel de la cinétique, la présence d'anhydride ne semble pas agir exactement de la même façon que lors d'un blanc ; aussi les résultats sont-ils impossibles à corriger de façon sûre comme cela nous est apparu par une analyse détaillée des résultats numériques obtenus au cours de nos expériences. En particulier les résultats cinétiques les plus corrects semblent être ceux qui ignorent le déplacement éventuel du virage par la présence d'anhydride, ce dernier introduit plutôt une grande dispersion des mesures autour de la valeur calculée par la méthode des moindres carrés.

Préparation des ampoules.

La réaction est effectuée dans des ampoules en pyrex mince, de 30 ml environ (Fig. 16). Les ampoules nettoyées au mélange sulfochromique, rincées dix fois à l'eau distillée, sont séchées à

l'étuve et refroidies dans un dessiccateur contenant de l'anhydride phosphorique. Le bec de la burette automatique est introduit dans la tubulure de l'ampoule, et on en écoule le contenu (5 ml). L'avantage de cette méthode est de toujours obtenir le même volume quelle que soit l'adhérence de la solution aux parois de la burette, qui nécessite plusieurs minutes d'attente avant d'effectuer la lecture.

Fig. 16.

Si lors des expériences préalables, on s'est assuré de la constance de la quantité délivrée, il ne reste qu'à opérer de même avec l'autre réactif que l'on écoule jusqu'à la graduation correspondant à un volume égal à celui qui a été prélevé pour le premier réactif. La constance des volumes est assurée à 0,01 ml près, si l'on utilise des burettes au 1/100.

Après congélation de l'ensemble, à l'abri de l'humidité (piège à soude) une baguette de pyrex est fondue à son extrémité, collée sur l'orifice de l'ampoule, sans toutefois l'obturer totalement, et en tournant l'ensemble autour de son axe, on scelle l'ampoule au chalumeau.

Elle est alors lestée et plongée dans un bain thermostatique. On retranche du temps zéro, le temps nécessaire à amener les réactifs à la température du bain, mesuré par un essai préalable avec une ampoule non scellée, où l'on a introduit un petit thermomètre. On se contente d'amener la température un degré au-dessous de la température du bain. Les temps mesurés sont de trois à cinq minutes. L'erreur commise par cette estimation est négligeable si la vitesse de la réaction est telle que les temps de

réactions utilisés sont de l'ordre de l'heure pour l'expérience la plus courte.

Bains thermostatiques.

Des cuves cubiques en cuivre, de 50 litres, isolées latéralement par de la poudre de liège, contiennent de l'eau (ou de l'éthylène-glycol au-dessus de 35°C) agitée par deux hélices coaxiales d'axe vertical.

Le chauffage électrique est régulé par un thermomètre à contact au 1/10 de degré, qui assure moins de 0,04 degré à l'amplitude totale des oscillations de la température. La température moyenne pendant une heure est très constante, car la fréquence des oscillations y est supérieure à 20.

Les ampoules étant placées l'une après l'autre dans le bain, à un intervalle minimum de deux minutes, le refroidissement qu'elles amènent est de l'ordre de l'amplitude des oscillations due à la régulation.

La température des bains thermostatiques est mesurée avec des thermomètres au 1/10 que l'on a étalonnés par rapport à un thermomètre à résistance Leeds et Northrup vérifié par le Bureau of Standards.

L'erreur sur la température est inférieure à 0,02 degré.

Détermination de l'avancement de la réaction.

A la fin du temps de réaction, l'ampoule est refroidie en l'agitant dans un courant d'eau, puis dans un mélange réfrigérant qui congèle partiellement le nitrobenzène. L'ampoule nettoyée d'un jet de pissette contenant de l'acétone, est essuyée et placée dans un verre bécher de 600 ml, contenant 20 ml d'acide acétique ; on la brise d'un coup d'agitateur, à travers un papier filtre qui recouvre le bécher. On ajoute trois gouttes d'indicateur et on effectue le dosage en conservant l'agitateur dans le milieu. La solution d'acide perchlorique est délivrée par une burette de 10 ml, au 1/50 de ml, qui peut être thermostatée.

Chaque fois que cela a été nécessaire, nous avons utilisé la correction de dilatation pour l'acide acétique indiquée par Herd [2], qui est de 1/1 000 par degré dans un intervalle de ± 2°.

Un éclairage latéral et une observation dans l'épaisseur horizontale du liquide, permettent de saisir au mieux le virage. Celui-ci est de plus en plus difficile à percevoir au fur et à mesure des progrès de la quaternisation, la coloration bleue qui précède le virage faisant alors place à un violet grisâtre, dû sans doute à l'iode.

Pour délivrer une quantité constante d'acide acétique, qui fixe la base avant le dosage, nous avons fait exécuter une mesure à remplissage automatique, par surpression d'azote, ce qui évite d'hydrater rapidement le stock d'acide.

On effectue dix à quinze mesures par température. Les résultats sont indépendants les uns des autres au sens statistique (le temps zéro lui-même n'est le même pour aucune ampoule, si un seul opérateur les introduit successivement selon l'horaire le plus convenable).

La durée maximum de réaction utilisable est liée à celle pendant laquelle la réaction qui fait disparaître la base est du 2e ordre.

Dans le cas des solutions décinormales que nous avons utilisées pour toutes les bases (sauf le *t.*butyl-4 thiazole), on a pu pousser la réaction jusqu'à 30 à 70 % de sa totalité.

L'isopropyl-4 thiazole voit sa vitesse de réaction inférieure à celle d'une réaction du 2e ordre, dès 40 %, pour des températures inférieures à 70°. A 90° le phénomène se produit à 20 % de réaction. Mais en utilisant une solution plus concentrée d'iodure de méthyle (N au lieu de 0,2 N) la réaction a été utilisée jusqu'à 45 % sans difficulté (à 60°C).

Dans le cas de l'éthyl-4 thiazole, on est limité à 45 % pour des températures inférieures à 65°.

Le méthyl-4 thiazole permet d'atteindre 65 % sans déviation, elle n'a été constatée que pour 80 % de réaction.

Le cas du thiazole est plus particulier. Dès 30 % apparaissent des cristaux du sel quaternaire, sous forme de longs filaments.

Comme l'avaient noté Pickles et Hinshelwood [4] dans des cas analogues, la cinétique est modifiée dans le sens d'une accélération due vraisemblablement à une catalyse ayant son siège à la surface des cristaux. Cependant l'accroissement de vitesse semble précédé à 25 % de réaction, par un fléchissement (un peu avant l'apparition des cristaux).

L'apparition du sel quaternaire solide ne paraît pas liée à l'existence de germes particuliers car elle a lieu simultanément

dans toutes les ampoules. Le phénomène paraît être la conséquence d'une diminution de la solubilité, avec le raccourcissement de la chaîne alkyle.

En effet, dans le cas du méthyl-4 thiazole, une solution 0,2 N de la base traitée par un excès d'iodure de méthyl pur, laisse déposer le sel quaternaire en une nuit ; fait qui ne s'est pas produit avec les autres alkyl-4 thiazoles.

Estimation de la précision des mesures.

A une estimation de la précision fondée sur la seule application du théorème des erreurs relatives, nous avons préféré une estimation fondée sur les théories statistiques.

Le théorème des erreurs suppose d'ailleurs une évaluation préalable des erreurs absolues qui ne peut être menée vraiment à bien que par l'application de méthodes statistiques.

Le problème était de suivre l'évolution de la constante de vitesse de réaction du deuxième ordre. Pour des concentrations initiales égales c des deux réactifs, la constante k est liée au temps et à la concentration en sel quaternaire x par la relation :

$$k = \frac{1}{t}\left(\frac{1}{c-x} - \frac{1}{c}\right) = \frac{1}{ct}\left(\frac{c}{c-x} - 1\right)$$

Ce que l'on évalue, ce sont les coefficients α et β de la relation linéaire :

$$y = \beta x + \alpha \qquad \text{où} \qquad y = \frac{c}{c-x}$$

$$x = t$$

$$\beta = ck$$

$$k = \frac{\beta}{c}$$

La précision sur k dépend des précisions avec lesquelles sont connus : t, c, β.

Nous ne faisons pratiquement pas d'erreur sur t (cf. *supra*), l'erreur relative sur k est donc la somme des erreurs sur c et β.

$\frac{\Delta c}{c}$ est la précision du dosage d'une base par l'acide perchlorique, lui-même titré par rapport au phtalate acide de potassium.

$\frac{\Delta \beta}{\beta}$ est appréciée statistiquement comme nous le verrons.

Estimation de la précision des dosages. — (Standardisation de l'acide perchlorique).

Les mesures sont indépendantes au sens statistique du terme, à condition que le phtalate utilisé soit très pur et sec, ce que nous supposerons.

La théorie de l'estimation enseigne alors que la meilleure estimation de la vraie valeur μ est la moyenne arithmétique des résultats :

$$\text{meilleure estimation } m' \text{ de } \mu = \overline{m} = \frac{\Sigma m_i}{n} \quad (i = 1, \ldots n)$$

et que la meilleure estimation de la variance σ^2 est

$$s'^2 = \frac{n}{n-1} \Sigma (m_i - \overline{m})^2$$

Alors on peut donner comme « intervalle de confiance » à l'estimation m' au seuil $(1 - p)$

$$|m' - \mu| \leqslant t_{p,n-1} \frac{s'}{\sqrt{n}} = \left(t_{p,n-1} \cdot \sqrt{\frac{\Sigma (m_i - \overline{m})^2}{n-1}} \right)$$

$t_{p,n-1}$ est la valeur de la variable de Student-Fischer pour $(n-1)$ « degrés de liberté », ayant p % chances d'être dépassée. Cela signifie que nous avons une probabilité $\frac{p}{2}$ que $(m' - \mu)$ soit extérieur à chacun des segments $\left[\frac{-s'}{\sqrt{n}}, 0 \right], \left[0, \frac{s'}{\sqrt{n}} \right]$.

Nous avons pris pour p : 5 %, ce qui ne nous laissait théoriquement que cinq chances sur cent de nous tromper.

Remarquons que les intervalles donnés par certains auteurs sont en général bien plus restreints ; ces auteurs prennent pour $t_{p,n-1}$ la valeur pour n infini ; la loi de t est alors la loi normale (de Laplace-Gauss). Pour $n \geqslant 10$ c'est de peu d'importance, mais ce qui est plus grave, c'est que les valeurs prises pour t, de l'ordre de 0,7 correspondent à un seuil de 50 %, ce qui laisse seulement une confiance de 50 %.

$t_{0,5,\,10} = 0{,}70$

$t_{0,05,\,10} = 2{,}2$

Exemple : Standardisation d'acide perchlorique.

Des mesures antérieures nous ayant montré que la précision est de quelques pour mille, nous n'avons effectué que 5 essais.

L'estimation peut être évidemment dès lors assez large mais elle est de l'ordre attendu.

On a pesé du phtalate sec, au 1/10 de mg. Les virages ont lieu « à la goutte ».

Phtalate en g PM : 204,14	ml d'acide ramené à 20°C	Normalité m_i	$m_i - \overline{m}$
0,3681	8,45	0,2133	$+ 3.10^{-4}$
0,3290	7,56	0,2131	$+ 1.-$
0,3726	8,58	0,2127	$- 3.-$
0,3236	7,44	0,2130	$0.-$
0,2698	6,21	0,2127	$- 3.-$

$n = 5$

$\overline{m} = 0{,}2130$

$s^2 = 28.10^{-8} = \Sigma(m_i - \overline{m})^2 = \Sigma m_i^2 - n\overline{m}^2$

$s' = \sqrt{\frac{140.10^{-8}}{4}}$

$\frac{s'}{\sqrt{5}} = \sqrt{7}.10^{-4}$

$t_{0,05,4} = 2{,}8$

$$m = 0{,}2130 \pm \sqrt{7}.10^{-4}.2{,}8$$
$$\pm 7{,}4.10^{-4} \quad \text{soit } 0{,}3\,\%$$

Sur 5 *essais on ne peut* s'attendre, au seuil de confiance de 95 %, à obtenir mieux.

Nous avons obtenu en général moins de 0,3 % pour une dizaine d'essais.

On estime de la même façon la normalité de la base. La précision est moindre.

Quant à la relation $y = \beta x + \alpha$ où l'on suppose x connu sans erreur, la meilleure estimation des paramètres α et β est celle donnée par la méthode dite des moindres carrés.

Tracé de la droite des moindres carrés. Estimation de l'erreur.

La droite des moindres carrés $y = bx + a$ de n points de coordonnées (x_i, y_i) est celle pour laquelle $\Sigma(y'_i - y_i)^2$ est minimum ($y'_i = a + bx_i$).

Soit $A = \Sigma(bx_i + a - y_i)^2$ extremum.

En écrivant que $\frac{\partial A}{\partial a} = \frac{\partial A}{\partial b} = 0$

C'est-à-dire :

$\Sigma\, x_i(bx_i + a - y_i) = 0$
$\Sigma(bx_i + a - y_i) = 0$

Deux conditions linéaires et en général indépendantes, que l'on résout par rapport à a et b.

$$b = \frac{n\Sigma x_i\, y_i - \Sigma\, x_i \Sigma y_i}{n\Sigma x_i^2 - (\Sigma x_i)^2} \qquad a = \frac{\Sigma y_i\, \Sigma x_i^2 - \Sigma x_i\, \Sigma x_i\, y_i}{n\Sigma x_i^2 - (\Sigma x_i)^2}$$

Remarquons que la deuxième condition signifie précisément que la droite est telle que : $\Sigma(y'_i - y_i) = 0$

On pose :

$$\Sigma\, y_i = n\bar{y} \qquad \Sigma\, x_i = n\bar{x}$$

La droite des moindres carrés est dans le plan, et parallèlement à l'axe des ordonnées, l'analogue de la moyenne arithmétique sur un axe.

Pour la commodité du calcul, on peut transformer les expressions de a et b :

$$b = \frac{\Sigma\, x_i y_i - n\,\overline{xy}}{\Sigma\, x_i^2 - n\bar{x}^2} \qquad a = \bar{y} - b\bar{x}$$

en remarquant que $\Sigma(x_i - \bar{x})^2 = \Sigma\, x_i^2 - n\bar{x}^2$

On montre que a et b sont les meilleures « estimations » de α et β.

Bien qu'on ait à peu près 95 % de la population des points expérimentaux probables dans une bande parallèle à $y = bx + a$, dont les ordonnées encadrent celles de la droite des moindres carrés à :

$$\pm 2\sqrt{\frac{\Sigma(y'_i - y_i)^2}{n}}$$

il est plus exact de calculer l'erreur probable sur a et b par les formules suivantes, surtout si n est petit (< 20)

$$| \beta - b | \leqslant t_{p,n-2} \cdot s'_b \text{ avec } s'^2_b = \frac{\Sigma(y'_i - y_i)^2}{n-2} \frac{1}{\Sigma(x_i - \bar{x})^2}$$

$$| \alpha - a | \leqslant t_{p,n-2} \cdot s'_a \text{ avec } s'^2_a = \frac{\Sigma(y'_i - y_i)^2}{n-2} \left(\frac{1}{n} + \frac{\bar{x}^2}{\Sigma(x_i - \bar{x})^2} \right)$$

Cette méthode appliquée aux douze valeurs données par H. C. Brown pour la réaction de la 2-picoline avec l'iodure d'éthyle à 90° donne pour le k mesuré par cet auteur une précision (3 %) très comparable à celles que nous avons pu obtenir dans nos propres expériences (1 à 4 %).

Cet auteur a par ailleurs estimé à 1 % la précision de ses résultats, par des mesures multiples et éloignées dans le temps. Ceci nous a paru une bonne confirmation de la validité de notre méthode expérimentale.

Nous pouvons espérer donner des résultats ayant une précision comparable.

Calcul de k à partir de données expérimentales.

Ce que l'on mesure, c'est un certain nombre v de ml d'acide perchlorique. Si v_0 est le nombre de ml qui correspondent au temps 0 de la réaction :

$$\frac{c}{c - x} = \frac{v_0}{v} = y$$

Ceci suppose que v_0 est bien connu et que les concentrations des réactifs sont égales à c.

Pour tenir compte de la dilatation du nitrobenzène avec la température, nous avons utilisé les données de H. C. Brown [2].

Températures : °C	$\frac{\text{Volume à } 25°}{\text{Volume à } t°}$
40	0,9875
50	0,9791
60	0,9718
70	0,9635
80	0,9556
90	0,9476
100	0,9394
110	0,9319
120	0,9235

Nous avons extrapolé pour 20° C ce qui donne :

$$\frac{V_{20}}{V_t} = 0{,}9959 \times \frac{V_{25}}{V_t}$$

Il y a lieu après calcul des coefficients a et b, d'examiner les écarts s'_a et s'_b. Une valeur de s'_b telle que $\frac{t_{p,n-2}\, s'_b}{b}$ est supérieur à 5 % indique une dispersion anormale des résultats ; d'autre part a doit être très voisin de 1, car le calcul montre en général que $t_{p,n-2}\, s'_a$ est très réduit ; si $| a - 1 | > t_{p\ n-2}\, s'_a$ il y a lieu d'analyser les causes possibles d'erreur.

Pour une raison ou pour une autre, un doute peut venir sur la valeur exacte de v_0 (par exemple dans le cas où un excès d'anydride perturbe le virage). Les concentrations des réactifs sont parfois légèrement différentes.

De tels cas se sont présentés lors de nos expériences, et seul l'examen de s'_a et s'_b a pu nous informer du caractère systématique ou accidentel des erreurs.

Il y a lieu alors de modifier les facteurs que l'on peut incriminer, et de refaire le calcul de a, b, s'_a, s'_b. En général, on arrive par approximations successives, et au prix de quelques calculs à trouver les sources d'erreur, et à y remédier.

Il importe cependant d'agir avec discernement, et de ne modifier que ce qui *a priori* peut l'être. Si les résultats demeurent insatisfaisants, les mesures doivent être reprises.

Lorsque les concentrations initiales sont significativement différentes (plus de 1 %), la relation rationnelle n'est plus du tout valable, il faut la remplacer par :

$$kt = \frac{1}{C_2 - C_1} \operatorname{Log} \frac{C_1}{C_2} \frac{C_2 - x}{C_1 - x}$$

En posant : $y = \frac{C_1}{C_1 - x}$ et en posant : $\frac{C_2 - C_1}{C_1} = \eta$

$$(C_2 - C_1)\, kt = \operatorname{Log}(1 + \eta y) + \operatorname{Log} \frac{C_1}{C_2} .$$

On porte Log $(1 + \eta\, y)$ en ordonnée, et t en abcisse, et l'on trace la droite des moindres carrés.

On pourrait songer, lorsque η est petit, à prendre comme approximation les deux premiers termes du développement en série

du logarithme, mais, la série logarithmique convergeant très peu, nous allons montrer que cette correction est inutile lorsqu'elle est licite.

La relation précédente s'écrit :

$$\eta C_1 kt = \text{Log}\,(1 + \eta y) - \text{Log}\,(1 + \eta)$$

qui se développe de la façon suivante :

$$C_1 kt = (y - 1) - \frac{\eta}{2}(y^2 - 1) + \frac{\eta^2}{3}(y^3 - 1)\ldots$$

En faisant η nul, c'est-à-dire en utilisant l'expression rationnelle, on commet une erreur qui est la somme des termes en η.

Pour que la pente de la droite des moindres carrés soit modifiée de façon sensible, c'est-à-dire de 0,5 %, il faut *au moins* que :

$$\frac{\eta}{2}\frac{y^2 - 1}{y} > 0{,}005 \qquad \text{pour } y \simeq 1{,}3.$$

$$\eta > 0{,}02$$

Si $\eta < 0{,}02$ les points expérimentaux se trouveront sur un arc de courbe à concavité tournée vers les y positifs (pour $C_2 > C_1$) ce qui augmente un peu la dispersion autour de la droite des moindres carrés.

Quand $\eta \geqslant 0{,}02$ il faut utiliser la relation logarithmique ; le troisième terme étant encore de l'ordre de 0,000 1 alors que (1 — y) est donné avec quatre chiffres significatifs.

Calcul de A et E.

Les énergies d'activation E et les facteurs de fréquences A de la relation d'Arrhenius sont déterminés à partir des valeurs expérimentales de k.

$$k = A \exp -\frac{E}{RT}$$

les valeurs de k à deux températures suffisent à cette détermination. Nous disposions de trois températures distantes chacune de 15°. Les valeurs obtenues pour E pour chaque couple de températures $E_{1,2}$, $E_{2,3}$, $E_{1,3}$, sont en général telles que :

$E_{1,3} \simeq \frac{E_{1,2} + E_{2,3}}{2}$ $E_{1,3}$ représentant l'énergie d'activation calculée entre les températures extrêmes.

$$E_{1,2} = R \frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1} \text{Log} \frac{k_2}{k_1} .$$

En prenant pour R : 1,987 19.10^{-3} K calorie/d°- mole [50].

$$E_{1,2} = 4{,}575\ 7 \frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1} 10^{-3} \log \frac{k_2}{k_1}$$

De même $\log A = 218{,}54 \frac{E}{T} + \log k.$

En supposant que $\Delta T_1 \simeq \Delta T_3 = \Delta T.$

$$\Delta E_{1,2} = R \left[\frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1} \Sigma \frac{\Delta k}{k} + \frac{T_2 + T_1}{T_2 - T_1} \text{Log } k_2/k_1 \Delta T \right]$$

$\text{Log } k_2/k_1 = 2{,}303 \log k_2/k_1$ est de l'ordre de 2,5

ΔT	»	0,02°
$T_1 T_3$	»	10^5
$T_1 + T_3$	»	650

L'erreur sur T est négligeable.

$$\boxed{\Delta E_{1,2} \simeq \frac{R T_1 T_2}{T_2 - T_1} \Sigma \frac{\Delta k}{k}}$$

$$\left(\frac{\Delta A}{A}\right)_{1,2} = \frac{1}{T_2 - T_1} \Sigma T \frac{\Delta k}{k} + \frac{1}{(T_2 - T_1)^2} (T \text{ Log } k_2/k_1 \Delta T_1 + \Delta T_1 + T_1 \text{ Log } k_1/k_2 \Delta T_2)$$

$$\left(\frac{\Delta A}{A}\right)_{1,2} = \frac{1}{T_2 - T_1} \left[\Sigma \left(T \frac{\Delta k}{k} \right) + \text{Log } k_2/k_1 \Sigma \Delta T \right]$$

$$\boxed{\left(\frac{\Delta A}{A}\right)_{1,2} \simeq \frac{1}{T_2 - T_1} \left(\Sigma T \frac{\Delta k}{k} \right)}$$

car $\log k_2/k_1 \Sigma \Delta T < 0{,}01$

et $\frac{\Delta k}{k} > 0{,}3\ \%.$

De ces formules il apparaît que l'on a intérêt à avoir $(T_3 - T_1)$ le plus grand possible ; mais aux températures élevées, on est

limité par la stabilité de l'iodure de méthyle, et aux basses températures par la lenteur des réactions.

Aussi le domaine s'étend-il de 25° C à 70° C ; du moins quand les concentrations initiales des réactifs sont égales.

Exemple de calcul : Détermination de la constante de vitesse pour le Thiazole à 55,1° C (Données sur le tableau ci-dessous).

55°C

Temps nécessaire aux réactifs pour atteindre 53° : 4 minutes

Thiazole : 0,197 N 4,93 ml

ICH_3 : 0,199 N 4,93 ml

Acide perchlorique : 0,0930 N

Quantité équivalente à 4,93 ml de thiazole : 9,625

Ampoule	Durée h	Durée m	ml d'acide (1) ramenés à 20°	Y = 10 y (2)	Durée X en secondes. 10^{-3}	Y calculé	Y-Y calculé +	Y-Y calculé —
1	0	32	9,446	10,126	1,92	10,114	0,012	
2	0	43	9,332	10,250	2,58	10,175	0,075	
3	1	10	9,256	10,334	4,20	10,326	0,008	
4	1	13	9,272	10,316	4,38	10,343		0,027
5	1	37	9,091	10,521	5,82	10,477	0,044	
6	2	15	2,010	10,616	8,10	10,690		0,074
7	4	38	8,388	11,403	16,68	11,490		0,087
8	4	50	8,307	11,514	17,40	11,557		0,043
9	9	26	7,240	13,211	33,96	13,101	0,110	
10	9	31	7,280	13,139	34,26	13,129	0,010	
11	14	24	6,491	14,736	51,84	14,768		0,032
							+0,259	—0,260
13 (3)	24	24	5,637	16,968	87,84	18,125	— 1,157	
14	24	27	5,660	16,899	88,02	18,142	— 1,243	
15	46	18	3,447	27,748	166,68	25,476	+ 2,272	
16	46	18	3,347	28,577	166,68	25,476	+ 3,101	

(1) La dernière décimale n'est pas le résultat d'une mesure mais celui de la correction de dilatation.

(2) Il est plus commode de manipuler des nombres 10 fois plus grand, la pente de la droite étant voisine de la valeur de k quand C_1 (concentration du thiazole dans l'ampoule) est voisin de 0,1.

(3) Les quatres dernières mesures s'écartent notablement des premières, des cristaux de sel quaternaire étant apparus dans les ampoules.

La droite des moindres carrés est établie sur 11 points (Fig. 17).

$$\Sigma X = 181{,}14 \cdot 10^3 \qquad \overline{X} = 16{,}467 \cdot 10^3$$
$$\Sigma Y = 126{,}166 \qquad \overline{Y} = 11{,}470$$

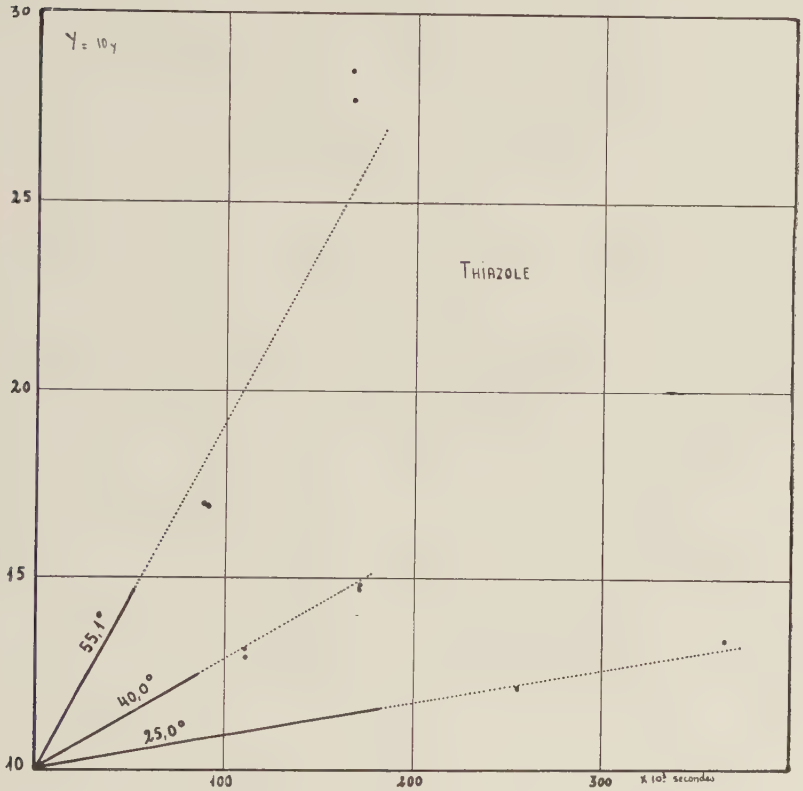


FIG. 17. — Cinétique du thiazole.

$$\Sigma X^2 = 5742{,}006 \cdot 10^6 \qquad n\overline{X}^2 = 2982{,}782 \cdot 10^6$$
$$\Sigma XY = 2334{,}939 \cdot 10^3 \qquad n\overline{XY} = 2077{,}676 \cdot 10^3$$

$$b = \frac{(2334{,}939 - 2077{,}676) \cdot 10^3}{(5742{,}006 - 2982{,}789) \cdot 10^6} = \frac{257{,}263 \cdot 10^3}{2759{,}224 \cdot 10^6} = 93{,}237 \cdot 10^{-6}$$

$(9{,}3237 \cdot 10^{-6}$ en unités y)

$a = 11{,}470 - 93{,}237 \cdot 10^{-6} \times 16{,}467 \cdot 10^3 = 9{,}335$

$(10 - a) = 0{,}055$ (en unités Y)

$$s^2_{Y/X} = \Sigma\ (Y - Y \text{ calculé})^2 = 36616.10^{-6}$$

$$s'_{Y/X} = \sqrt{\frac{36616}{9}}\ .10^{-3} = 0{,}064$$

$t_{0{,}05\ ,\ 9} = 2{,}26.$

$$\frac{t_{0{,}05\ ,\ 9}.s'_b}{b} = \frac{2{,}26 \times 0{,}064}{\sqrt{2759{,}224.10^6} \times 93{,}237\ 10^{-6}} = 0{,}029 = 2{,}9\%.$$

$$s'_a = 0{,}064 \sqrt{\frac{1}{11} + \frac{271.10^6}{2759.10^6}} = 0{,}028$$

$$t_{0{,}05\ ,\ 9}.s'_a = 2{,}26 \times 0{,}028 = 0{,}063$$

comme $| 10 - a | = 0{,}065 \neq 0{,}063$

au seuil de confiance adopté (95 %), a = 9,935 n'est pas significativement différent de 10, (mais à la limite).

Nous savons que $\frac{V_{20}}{V_{55}} = 0{,}9714$ (dilatation du nitrobenzène)

$C_1 = 0{,}0985$)
$C_2 = 0{,}0995$) concentration moyenne 0,099.

$$k_{55°,1} = \frac{93{,}237.10^{-6}}{0{,}9714 \times 0{,}99} = 96{,}95.10^{-6} \simeq 97{,}0.10^{-6} \text{ mole}^{-1}.\ \text{sec.}^{-1}.$$

(Précision 2,9 %).

Cas du t Butyl-4 thiazole.

En prévision d'un équilibre possible de la réaction de quaternisation, nous avons préparé une solution de base à peu près 0,4N, et une solution d'iodure, environ 2 N. L'acide perchlorique étant environ 0,2N. Le milieu réactionnel contenant donc des concentrations 0,2 et 1N.

Ces fortes concentrations ont permis d'obtenir des temps de réactions acceptables à 60° et 90°. Cependant ces précautions n'ont pu éviter à la réaction effectuée à 90° de se montrer d'ordre supérieur à 2 presque dès le début. Nous avons été amenés à construire la tangente au temps 0. Les premières mesures sont alignées sur cette tangente. Nous avons donc dû utiliser une

formule de régression polynomiale, de degré supérieur à l'unité (cas de la droite des moindres carrés).

Nous exposerons brièvement la méthode de calcul renvoyant aux ouvrages d'analyse statistique pour des informations plus précises.

Nous suivrons la méthode indiquée par B. Cyffers sur un exemple pratique [55].

La formule de régression est une formule de polynômes orthogonaux de Gauss $P_0\ P_1 \ldots$ etc... de degré 0, 1, ... en x. Le coefficient du terme de degré le plus élevé en x étant 1 pour chacun des P_j.

La variable aléatoire y s'exprime au degré m en x par l'expression :

$$y = b_0\ P_0 + b_1\ P_1 + \ldots\ b_m\ P_m \text{ les } b_i \text{ sont des constantes.}$$

Les expressions des polynômes P_j sont données sous la forme du rapport de deux déterminants de rang j et j — 1 ; celles des b_j sous la forme du rapport de déterminants de rang j + 1.

$$P_0 = 1 \qquad b_0 = \frac{\Sigma\ y_i}{n}$$

$$P_1 = \frac{\begin{vmatrix} n & \Sigma\ x_i \\ 1 & x \end{vmatrix}}{n} \qquad b_1 = \frac{\begin{vmatrix} n & \Sigma\ y_i \\ \Sigma\ x_i & \Sigma\ x_i\ y_i \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} n & \Sigma\ x_i \\ \Sigma\ x_i & \Sigma\ x_i^2 \end{vmatrix}}$$

$$P_2 = \frac{\begin{vmatrix} n & \Sigma\ x_i & \Sigma\ x_i^2 \\ \Sigma\ x & \Sigma\ x_i^2 & \Sigma\ x_i^2 \\ 1 & x & x^2 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} n & \Sigma\ x \\ \Sigma\ x_i & \Sigma\ x_i^2 \end{vmatrix}} \qquad b_2 = \frac{\begin{vmatrix} n & \Sigma\ x_i & \Sigma\ y_i \\ \Sigma\ x_i & \Sigma\ x_i^2 & \Sigma\ x_i\ y_i \\ \Sigma\ x_i^2 & \Sigma\ x_i^3 & \Sigma\ x_i^2\ y_i \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} n & \Sigma\ x_i & \Sigma\ x_i^2 \\ \Sigma\ x_i & \Sigma\ x_i^2 & \Sigma\ x_i^3 \\ \Sigma\ x_i^2 & \Sigma\ x_i^3 & \Sigma\ x_i^4 \end{vmatrix}}$$

La loi de formation apparaît sur les exemples ci-dessus ; le calcul des mineurs du seul numérateur de P_j permettant le calcul de son dénominateur et de b_j.

t.But-4 thiazole 4,945ml 0,397N

Iodure de méthyle 4,98 ml 1,917N

60,1°C $C_1 = 0,197\,78$, $C_2 = 0,961\,81$ $\eta^{(1)} = 3,8630$

Acide perchlorique 0,2130 ± 0,000 7 N

Acide au temps 0 : 9,21 ml à 20° C

$\log (1 + \eta) = 0,6869$.

Ampoule	Durée h	Durée m	ml à 20°	X 10^{-3} s	Y	$1 + \eta Y$	$y = \log(1+\eta Y)$
1	4	13	8,875	15,18	1,0377	5,0086	0,69971
2	4	18	8,852	15,48	1,0404	5,0191	0,70063
3	8	35	8,522	30,90	1,0807	5,1747	0,71386
4	8	43	8,540	31,38	1,0785	5,1662	0,71317
5	13	24	8,242	48,24	1,1174	5,3165	0,72563
6	13	56	8,164	50,16	1,1281	5,3578	0,72898
7	16	19	7,975	58,74	1,1549	5,4614	0,73730
8	16	25	8,002	59,10	1,1510	5,4463	0,73610
9	22	11	7,650	79,86	1,2039	5,6507	0,75211
10	22	35	7,650	81,30	1,2039	5,6507	0,75211
11	24	21	7,540	87,66	1,2215	5,7187	0,75730
12	38	58	6,720	140,28	1,3705	6,2942	0,79894

$n = 12$

$\Sigma x = 698,28.10^3$ $\bar{x} = 58,190.10^3$ $a = 0,6889$

$\Sigma y = 8,815\,84$ $\bar{y} = 0,734\,65$ $b = 0,785\,58.10^{-6}$

$\Sigma ny = 523,9235.10^3$ $\bar{x}\bar{y} = 512,9937$

$\Sigma x^2 = 54,545\,96.10^9$ $n\bar{x}^2 = 40,632\,91.10^9$

$\frac{s'_b \, t_{0,05\,,\,10}}{b} = 2,1\%$ $s'_a \, . \, t_{0,05\,,\,10} = 0,001$

$\frac{V_{20}}{V_{60}} = 0,9678$ $0,688 < a < 0,690$

a théorique 0,6869 (1)

$$k_{60,1} = \frac{2,303 \times 0,785\,58 \times 10^{-6}}{3,8630 \times 0,197\,78 \times 0,9437} = 2,447.10^{-6} \pm 0,05.10^{-6}$$

(1) Les calculs ont été repris avec η diminué de 0,5 % pour les raisons exposées dans la discussion ce qui ramène *a* théorique dans les limites expérimentales et donne pour k la valeur $2,463\ 10^{-6}$.

t.Butyl-4 thiazole ..... 4,945 ml : 0,397 N
Iodure de méthyle ..... 4,98 ml : 1,917 N

90,1°C. $C_1 = 0,19\,778$; $C_2 = 0,96\,181$; $\eta = 3,8630$

Acide perchlorique 0,2130 ± 0,0007 N..

Acide au temps 0 : 9,21 ml à 20° C
$\log (1 + \eta) = 0,6869$

Ampoule	Durée h	Durée m	ml à 20°	X 10^{-3} s	Y	$1 + \eta Y$	$y = \log(1+\eta Y)$
1	0	32	8,830	1,92	1,0430	5,0291	0,70149
2	1	00	8,493	3,60	1,0844	5,1890	0,71508
3	1	28	8,340	5,28	1,1043	5,2659	0,72147
4	1	58	7,920	7,08	1,1629	5,4923	0,73975
5	2	31	7,720	9,06	1,1930	5,6086	0,74885
6	3	00	7,470	10,80	1,2329	5,7627	0,76061
7	3	29	7,293	12,54	1,2629	5,8786	0,76927
8	4	30	6,913	16,20	1,3323	6,1467	0,78864
9	4	54	6,923	17,64	1,3303	6,1389	0,78809
10	6	27	6,297	23,22	1,4626	6,6500	0,82282
11	7	00	6,204	25,20	1,4845	6,7346	0,82831

Les données sont réunies dans le tableau ci-dessus. La régression polynômiale est celle de

$$y = \log (1 + \eta y) \text{ en x (temps en secondes).}$$

On effectue les différentes sommes nécessaires au calcul, à savoir :

$$\Sigma x_i \quad \Sigma x_i^2 \quad \Sigma x_i^3 \quad \Sigma x_i^4$$
$$\Sigma y_i \quad \Sigma x_i y_i \quad \Sigma x_i^2 y_i$$

L'expression des polynômes P s'obtient en développant par rapport à leur dernière ligne leur numérateur ; on a ainsi obtenu :

$P_0 = 1$ ..... $b_0 = 0,7622$
$P_1 = -12,049\,09.10^3 + x$ ..... $b_1 = 5,39815.10^{-6}$
$P_2 = 126,7808.10^6 - 27,1095.10^3 x + x^2$ $b_2 = -6,169\,8.10^{-11}$

Régression linéaire :

$$b_0P_0 + b_1P_1 = 0,697\,2 + 5,398.10^{-6}\,x$$

Régression du second degré :

$$b_0P_0 + b_1P_1 + b_2P_2 = 0,6893 + 7,0707.10^{-6}x - 61,698.10^{-12}x^2$$

Pour évaluer le gain en précision que l'on obtient en passant du premier au second degré, nous allons calculer la variance résiduelle dans chacun des cas, c'est-à-dire la variance du phénomène y autour de sa valeur la plus probable que l'on a estimé par la formule de régression.

On montre que si y'_i représente la valeur calculée de y par la formule de régression :

$$\Sigma(y_i - \bar{y})^2 = \Sigma(y_i - y'_i)^2 + \Sigma(y' - \bar{y})^2.$$

La variance résiduelle est estimée par $\Sigma \frac{(y_i - y'_i)^2}{m}$, m nombre de degrés de liberté de cette variance qui est égal à n — j.

$\Sigma(y_i - \bar{y})^2 = \Sigma y_i - n\bar{y}^2$ est la somme des carrés totale.

On obtient la somme des carrés résiduelle en retranchant de la somme totale le terme $\Sigma(y_i - \bar{y})^2$; on montre qu'il s'exprime par :

$$\sum_1^j b_j^2 \frac{\Delta_{(j)}}{\Delta_{(j-1)}} \qquad \frac{\Delta_{(j)}}{\Delta_{(j-1)}} \text{ est le dénominateur de } \frac{b_j}{b_{j-1}}.$$

Régression du 1er degré : $b_1^2 \frac{\Delta^{(1)}}{\Delta^{(0)}} = 0{,}017\,4355 \qquad (\Delta^{(0)} = 11).$

» 2e » $b_2^2 \frac{\Delta^{(2)}}{\Delta^{(1)}} = 0{,}000\,1024$

$0{,}017\,5379$

	Somme des carrés	Degrés de liberté	Variances*
Total	0,0177144	10	
Régression linéaire	0,0174355	1	
Résiduelle	0,0002799	9	0,000031
Régression 2e degré	0,0175379	2	
Résiduelle	0,0001765	8	0,000022

(*) Somme des carrés résiduelle divisée par le nombre de degrés de liberté.

La variance est donc diminuée par l'adoption d'une régression du second degré. Pour savoir si le gain est significatif au seuil de confiance de 5 %, il faut comparer la variance à 2 degrés de

liberté exprimée par $b_2^2 \frac{\Delta^{(2)}}{\Delta^{(1)}}$ et la variance résiduelle 0,000 022 à 8 degrés de liberté.

$\frac{0{,}000\,1024}{0{,}000\,022} \simeq 5$ qui d'après la table de Snedecor est significatif. La table donne 4,46 (Remarquons que, au seuil de 1 %, il n'en serait plus de même : 8,65).

On peut penser qu'en diminuant le nombre de valeurs expérimentales, c'est-à-dire en se limitant aux 8 premiers points par exemple, on améliore la précision ; en faisant le calcul on trouve en effet des variances résiduelles de $14{,}7.10^{-6}$ et $16{,}8.10^{-6}$ pour les régressions du premier et du second degré. On ne gagne alors donc rien, bien au contraire, en adoptant une régression du second degré.

S'il s'agissait d'avoir une formule qui représente au mieux l'ensemble des points expérimentaux, du moins des 8 premiers, nous tracerions la droite des moindres carrés sur ces points et notre variance serait

$$s'_{y/x} = 14{,}7.10^{-6}.$$

Mais notre problème est différent, il nous faut, compte tenu de la suite des phénomènes, avoir la tangente au temps zéro.

La droite des moindres carrés sur 8 points coupe l'axe des y à l'ordonnée 0,6903 qui est au-dessus de 0,6869 (point théorique), elle est d'ailleurs au-dessus de tous les premiers points expérimentaux qu'elle ne représente donc pas bien. Aussi est-il préférable d'utiliser la régression du 2e degré sur onze points ; elle coupe l'axe oy au point 0,6893 qui bien qu'au-dessus de 0,6869, est très voisin du point 0,6889 où *la droite de la cinétique à* 60,1° *C coupe cet axe.*

On constate que l'interpolation des premiers points est de cette manière satisfaisante (Fig. 18).

A la lumière de ce double résultat relatif à l'ordonnée du point zéro, nous avons pensé que la valeur de η devait être erronée et qu'il y avait lieu de la modifier légèrement d'autant plus que la précision du dosage de l'iodure de méthyle n'était pas très bonne car les résultats ont été assez dispersés ; ce phénomène étant sans doute la conséquence de la forte concentration du produit (2 N). En diminuant η de 0,5 % nous avons obtenu pour la cinétique à 60,1° C une ordonnée de départ très voisine de 0,6869 et

qui, au contraire de la précédente valeur, n'en était pas significativement différente au seuil de 5 %.

La valeur de la pente de la droite des moindres carrés n'en a pas été significativement affectée, mais la valeur de k aura été augmentée de 0,5 %.

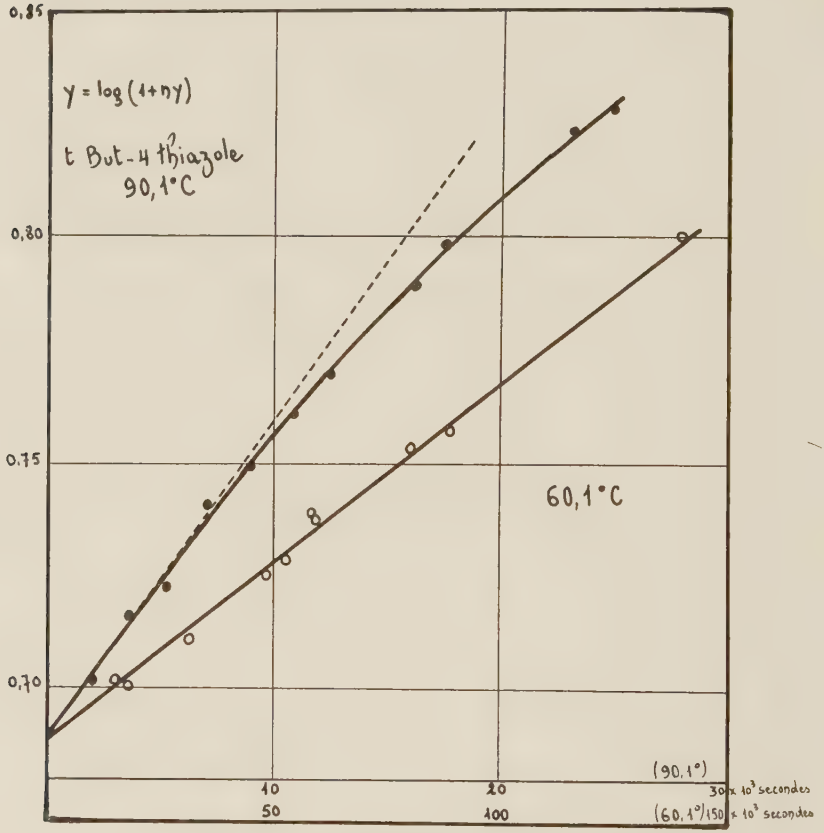


Fig. 18. — Cinétique du *t*.But-4 thiazole.

On voit sur cet exemple combien est sensible la méthode statistique pour l'évaluation de l'ordonnée du temps zéro.

La pente de la droite des moindres carrés n'ayant varié dans le cas ci-dessus que de 3/1000, nous ne referons pas les calculs relatifs à la régression du second degré pour la température 90,1° C. Nous nous contenterons de modifier la valeur de η pour le calcul de k.

On peut alors remarquer que cette modification des valeurs

absolues des constantes de vitesse laissera pratiquement inchangés les résultats.

En ce qui concerne l'erreur sur la pente de la tangente au temps zéro, son évaluation est plus difficile que dans le cas d'une régression linéaire, aussi à partir de la valeur de la variance résiduelle $\sqrt{22}.10^{-3}$ nous opérerons par comparaison avec un cas de régression linéaire dont les données sont les plus voisines de celles du cas qui nous occupe.

Isopropyl-4 thiazole à 60,1° C : $n = 10$ x_i maximum $= 26{,}34.10^3$
$b = 7{,}425.10^{-6}$ $s'_{y/x} = 2{,}4.10^{-3}$ précision : 2,2 %.

Ces données (n, x, b) sont toutes voisines de celles que nous avons pour le

t.butyl-4 thiazole à 90,1° C : $n = 11$ x_i maximum $= 25{,}2.10^3$
pente b : $7{,}0707.10^{-6}$ écart-type $s'_{y/x} = \sqrt{22}.10^{-3}$.

Il apparaît dès lors que la précision est de l'ordre de 4,5 %. La correction sur η avait donc surtout une valeur théorique.

Calcul de l'enthalpie et de l'entropie d'activation $\Delta H^{\neq}$, $\Delta S^{\neq}$. La relation de définition

$$k = \frac{\mathbf{k}T}{h} \exp -\frac{\Delta G^{\neq}}{RT} \qquad \text{avec } \Delta G^{\neq} = \Delta H^{\neq} - T\Delta S^{\neq}$$

k constante de Boltzman.
h constante de Planck

conduit à la relation utilisée par Cagle et Eyring mentionnée par H. C. Brown [2]

$$\log \frac{k}{T} = 10{,}319 - \frac{1}{T} \cdot \frac{\Delta H^{\neq}.10^{-3}}{4{,}5757} + \frac{\Delta S^{\neq}}{4{,}5757}$$

$4{,}5757 = 2{,}303 . R$ (*) $\Delta H^{\neq}$ en kilocalories
$\Delta S^{\neq}$ en calories . degré$^{-1}$

Dans le système $\frac{10^{-3}}{T}$, $\log \frac{k}{T}$ la relation ci-dessus est représentée par une droite.

* Nous avons pris pour R : 1,98719 calorie/d°-mole. Donné par Rossini. Experimental thermochemistry. Interscience (1956, p. 26).

La droite des moindres carrés des valeurs expérimentales a pour pente $\frac{\Delta H^{\neq}}{4{,}5757}$ et pour ordonnée à l'origine $10{,}319 + \frac{\Delta S^{\neq}}{4{,}5757}$.

Comme nous ne disposons en général que de 3 valeurs expérimentales, l'estimation de l'erreur statistique n'a pas de sens (1 seul degré de liberté). Il semble préférable d'estimer que l'erreur sur $\Delta H^{\neq}$ est de l'ordre de celle que l'on commet sur E.

En effet on a la relation :

$$(1)\quad E = \Delta H^{\neq} + RT$$

dans le domaine restreint de températures couvert par les déterminations. Si on suppose en effet que $\Delta H^{\neq}$ et $\Delta S^{\neq}$ ne varient pas avec la température dans ce domaine (ce que l'on fait effectivement en traçant la droite ci-dessus), on peut écrire :

$$\frac{\partial \operatorname{Log} \frac{k}{T}}{\partial \frac{1}{T}} = -\frac{\Delta H^{\neq}}{R}$$

La relation d'Arrhénius définissant E s'écrit :

$$\operatorname{Log} \frac{k}{T} = -\operatorname{Log} T - \frac{E}{RT}$$

d'où

$$\frac{\partial \operatorname{Log} \frac{k}{T}}{\partial \frac{1}{T}} = T - \frac{E}{R} = -\frac{\Delta H^{\neq}}{R} \text{ d'où (1)}$$

Résultats : (8)

Base	°C	k. 10^6	Précis % (1)	E (2)	log A (2)	$\Delta H^{\neq}$ (3)	$-\Delta S^{\neq}$	$E_{25°}$ (4)	$k_{25°}.10^6$ (5) calc
Thiazole	25,0	8,897	2,8	15,5 (± 0,8)	6,31 (± 0,59)	14,56	32,8	15,1	9,043
	40,0	30,13	5,7						
	55,1	97,05	2,9						
Me-4 thiazole	25,05	9,531	1,9	15,3 (± 0,7)	6,16 (± 0,46)	14,40	33,15	15,0	9,78
	39,75	33,12	3,0						
	55,05	100,4	2,7						
Et-4 thiazole	35,1	17,87	1,1	15,0 (± 0,6)	5,89 (± 0,23)	14,37	33,8	15,0	7,85
	50,05	56,45	3,5						
	65,05	156,3	2,5						
i.Pr-4 thiazole (6)	30,0	(7) 4,039	3,1	16,1 (± 0,8)	6,23 (± 0,60)	15,48	32,2	16,1	2,58
	60,1	(7) 44,90	2,2						
t.But-4 thiazole	60,1	2,463	2,1	17,84 (± 1,0)	6,09 (± 0,6)	17,14	33,4	17,7	0,120
	90,1	22,79	4,5						

(1) La précision sur k est estimée à 95 %, les intervalles de confiance pour les valeurs dérivées sont données avec la même probabilité.

(2) Les précisions sur E et logA sont estimées à partir de celle sur k d'après la méthode indiquée dans le calcul de ces quantités.

(3) La précision sur $\Delta H^{\neq}$ a la même valeur absolue que pour E.

(4) Calculé à partir de la relation $E = \Delta H^{\neq} + RT$.

(5) Calculé à partir de la relation qui donne $\Delta H^{\neq}$ et $\Delta S^{\neq}$.

(6) A titre indicatif les constantes de vitesse que nous avions primitivement obtenues en solutions décinormales étaient les suivantes :

$k_{\xi 0,05} = 19,55.10^{-6}$ $k_{60,05} = 47,47.10^{-6}$ $k_{70,05} = 92,61.10^{-6}$
$k_{90\ 05} = 338.10^{-6}$.

Nous n'avons pas conservé ces valeurs qui étaient peut-être entachées d'erreurs systématiques, et pour lesquelles l'erreur théorique calculée était très importante.

(7) Base environ 0,1 N et iodure 0,5 N dans le milieu réactionnel initial.

(8) Les constantes de vitesse k, $k_{25°}$ sont exprimées en $mole^{-1} \times seconde^{-1}$, E, $\Delta H^{\neq}$, $E_{25°}$ en kilo-calories. — $\Delta S^{\neq}$ en calories. $degré^{-1}$.

SIXIÈME PARTIE

Comparaison avec les alkyl-2 pyridines
Essais de relations quantitatives

Le champ d'application de l'équation de L. P. Hammett, mettant en jeu les constantes ρ et σ, a été étendu en même temps qu'apparaissaient les limitations et les modifications de la méthode.

Pour l'ionisation des acides benzoïques substitués, les relations sont de la forme :

$$\log k/k_0 = \rho\sigma$$

— k_0 représentant la constante d'ionisation de l'acide de référence.

— k représentant la constante d'ionisation de l'acide substitué.

— σ est une constante qui caractérise le substituant et sa position (méta, para) par rapport au groupe fonctionnel.

— ρ caractérise la réaction.

Le fait que l'on a pu appliquer une telle relation à des réactions très différentes avec les mêmes σ a établi la valeur de cette équation.

Hammett avait remarqué que la position ortho ne pouvait se satisfaire de la constance de σ et qui plus est, que le signe de σ ortho était en général différent de σ_m et σ_p ; ce qui est en contradiction avec les théories d'un effet purement inductif.

La valeur absolue de σ croît avec l'effet inductif du substituant, son signe est (—) pour les groupes « donneurs ». Le signe de ρ est lié au caractère électrophile (—) ou nucléophile (+) de la réaction. Ces données concordent avec les théories de l'école de Ingold.

Il paraissait cependant intéressant d'attribuer une valeur σ unique au substituant, quelle que soit sa position (*).

En considérant la série des acides carboxyliques-1 du bicyclo — [2,2,2,] octane substitué en position — 4 Robert et Moreland ont établi une équation de la forme :

$$\log k/k_0 = \rho'\sigma'$$

Considérant que l'alkane en question est saturé mais géométriquement semblable au benzène et que l'échelle des réactivités y est du même ordre que pour les dérivés *m* et *p* de la série benzoïque, les auteurs ci-dessus ont obtenu des valeurs qu'ils ont reconnues exprimer les effets purement inductifs des deux séries.

$\sigma_m - \sigma$ et $\sigma_p - \sigma'$ mesurent les effets de résonance de la série benzoïque où l'on peut écrire :

$$\log k/k_0 = \rho'\sigma' + \psi$$

ψ : mesure de la résonance.

Les hydrolyses d'esters par les mécanismes acides et basiques conduisent respectivement aux deux complexes de transition :

$$(R) - (C\begin{matrix}OH\ H \\ \dots\ O - R' \\ OH\end{matrix})^+ \qquad (R) - (C\begin{matrix}O^- \\ \dots\ OR' \\ OH\end{matrix})^-$$

Pour évaluer l'effet polaire du substituant, R. W. Taft a proposé l'équation :

$$\sigma^* = \frac{1}{2{,}48}(\log k/k_{oB} - \log k/k_{oA}) \quad \text{(équation d'Ingold-Taft)}$$

les lettres A et B se rapportent aux deux mécanismes précités.

Le facteur 2,48 est introduit pour placer sur une même échelle les constantes σ et σ^*. L'hypothèse fondamentale pour l'établissement de cette relation étant que les effets stériques et de résonance sont les mêmes dans les deux mécanismes.

Les constantes σ^* mesurent l'effet « donneur » ou « accepteur » du substituant (signes (—) et (+)).

De plus on a la relation expérimentale remarquable :

$$\sigma' = 0{,}450\ \sigma^*$$

Taft a montré qu'en l'absence de conjugaison et de liaison interne (pont hydrogène) dans le complexe de transition,

(*) Cette mise au point est empruntée à R. W. Taft [7].

$\log k/k_{oA} = E_s$ est une constante qui mesure l'effet stérique du substituant.

d'où :

$\log k/k_{oB} = E_s + 2{,}48\,\sigma^*$

L'équation la plus générale pour une série de réactions devient :

$\log k/k_0 = \rho^*\sigma^* + \delta E_s + \psi$ ρ^*, δ constantes de la réaction.

Malgré tous ces perfectionnements l'effet « ortho » échappe encore et ce n'est que très récemment que A. C. Farthing et B. Nam [8] ont proposé une forme modifiée des relations linéaires qui fait intervenir en série benzénique un ρ_E qui est en relation linéaire avec le ρ de Hammett pour la position para.

En ce qui concerne notre propre étude nous avons essayé d'appliquer des relations du type Taft. Car l'application de l'équation de Farthing et Nam ne réussit pas.

En ce qui concerne la réaction de quaternisation du 2e ordre avec l'iodure de méthyle dans le nitrobenzène, nous avons porté en abscisse les valeurs des constantes E_s et σ^* et en ordonnée $\log k/k_0$ à 25°C.

Nous avons relevé dans la mise au point de R. W. Taft (7) les valeurs de σ^* et E_s (E_s à 25°) :

Substituant	σ^*	E_s	$\log k/k_0$ alkyl-4 thiazole	$\log k/k_0$ alkyl-2 pyridine (1)
H	0,490	1,24	0	0
Me.....	0	0	0,034	— 0,32
Et	— 0,100	— 0,07	— 0,061	— 0,65
i.Pr.....	— 0,190	— 0,47	— 0,544	— 1,14
t But.....	— 0,300	— 1,54	— 1,877	— 3,61

En fonction de σ^* on n'obtient rien de remarquable, mais en fonction de E_s apparaît une relation linéaire très marquée de la forme :

$\log k/k_0 = \delta E_s$ excluant le 1er terme : Pyridine et Thiazole

thiazoles : $\log k/k_0 = 0{,}031 + 1{,}24\,E_s$; le terme constant a son origine dans le fait que k_0 correspond à l'hétérocycle non substitué, alors que les E_s se réfèrent au substituant méthyle).

Pyridines : $\log k/k_0 = -0{,}34 + 2{,}09\,E_s$

(1) D'après H. C. Brown [2].

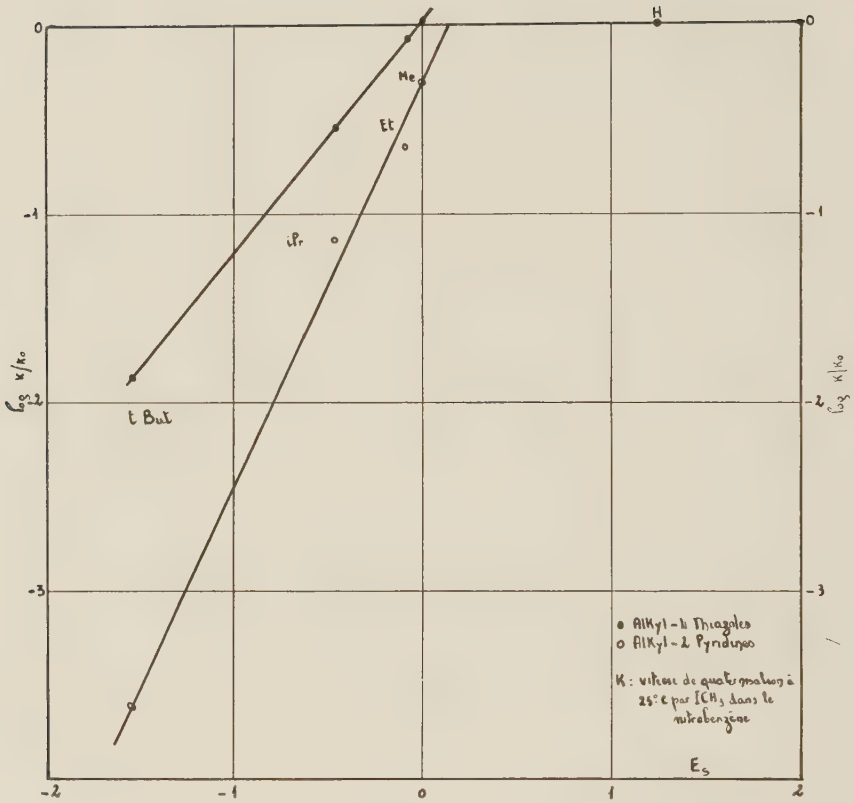


FIG. 19. — Corrélation entre log k/k. et E_s pour les alkyl-4 thiazoles et les alkyl-2 pyridines.

Le coefficient de corrélation (1) est de 0,995 pour les thiazoles, significatif à moins de 1 %.

Le coefficient de corrélation est de 0,980 pour les pyridines, significatif à 2 %.

L'hétérocycle insubstitué semble donc se comporter très diffé-

(1) Nous rappelons que le coefficient de corrélation exprimé par :

$$\frac{\Sigma(x_i - \bar{x})\ \Sigma(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\Sigma(x_i - \bar{x})^2\ \Sigma(y_i - \bar{y})^2}}$$

mesure le degré statistique de signification de la relation linéaire $y = a + bx$ obtenue par la droite des moindres carrés.

Il ne peut s'agir ici de régression car les E_s (ou les σ^*) ont un caractère statistique, il faut parler de corrélation.

Une table donne le niveau de signification d'un coefficient de corrélation à $\nu = (n - 2)$ degré de liberté.

La corrélation complète est de 1.

remment du reste de la série, avec une constante de vitesse anormalement faible. Malgré le petit nombre de substituants mis en œuvre, l'excellente corrélation trouvée dans le cas des alkyl-4 thiazoles ne peut être mise en doute (Fig. 19).

Le pk_a des bases peut être une mesure de l'effet des substituants au sens de l'équation de HAMMETT. En position méta ou para ils répondent parfaitement à cette équation, mais en ortho le problème n'est pas simple. La séquence de valeurs trouvées pour les alkyl-4 thiazoles et les alkyls-2 pyridines reflète deux effets contradictoires, à savoir une croissance du pk_a avec le caractère donneur, une diminution quand augmente l'encombrement stérique.

Pour essayer de chiffrer les effets cités nous avons d'abord essayé de porter en ordonnée la différence des pk_a relatifs à un même substituant pour les alkyls-2 pyridine et les alkyls-4 thiazoles.

	pk_a alkyl-2-pyridines	pk_a alkyl-4-thiazoles	différence	pk_a 2-thiazoles
H	5,17	2,58*	2,59	2,58
Me.....	5,97	3,12*	2,85	3,24*
Et	5,97	3,17	2,80	3,33
i.Pr	5,83	3,00	2,83	3,22
t.But	5,73	2,87	2,86	3,12

* Ces résultats sont qualitativement conformes aux prévisions purement électroniques. En effet la charge de l'atome d'azote évaluée en électrons a été calculée par la méthode des orbites moléculaires LCAO sans recouvrement de Coulson, par A. PULLMAN et J. METZGER. Les résultats sont les suivants :

thiazole : 1,630 [56]
Me-2 thiazole : 1,643 [56]
Me-4 thiazole : 1,639 [56]
Me-5 thiazole : 1,631 [57].

Si les effets stériques et de conjugaisons sont comparables on peut s'attendre à observer une relation linéaire entre les σ^* et les différences de pk_a.

Cette relation existe et se traduit par : (Fig. 20)

pk_a pyridines $-$ pk_a thiazoles $= 2{,}78 - 0{,}342\,\sigma^*$ (corrélation 0,95)

Le substituant méthyle se détache légèrement, peut être à cause de l'hyperconjugaison possible dans la 2-picoline et beaucoup moins probable dans le méthyl-4 thiazole.

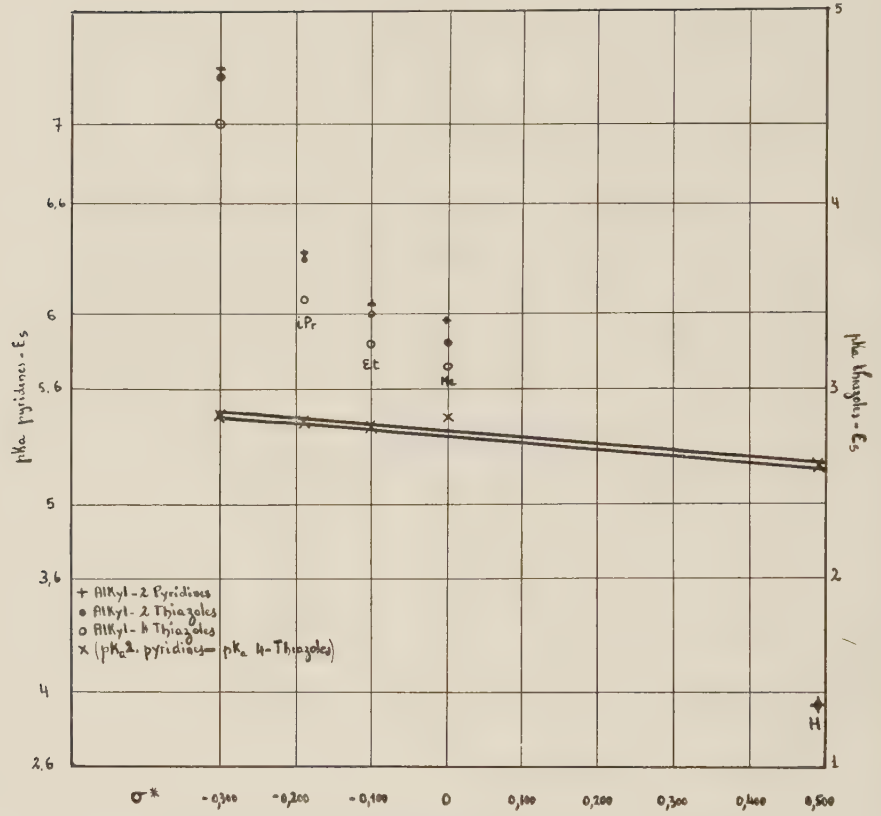


FIG 20. — Corrélation entre pk_a-2 pyridines — pk_a-4 thiazoles et σ*. On a porté sur le même graphique la grandeur pk_a — E_s pour les différentes bases étudiées.

En excluant le groupe méthyle la relation deviendrait :

2,76 — 0,346 σ* (corrélation $\simeq$ 1) ce qui conduirait à un effet d'hyperconjugaison de :

0,09 unités pH pour la picoline-2 par rapport au thiazole correspondant.

Ces résultats laissent à penser que l'effet stérique est du même ordre pour les deux séries de bases pour la réaction avec l'ion hydronium. L'effet est d'ailleurs global il est possible que la base dissoute soit solvatée et que plusieurs molécules d'eau entourent le centre réactif avant l'attaque.

Pour tenir compte de cet effet stérique nous avons porté en ordonnée pk_a — E_s les abscisses étant σ* puis E_s.

Il n'existe pas de relation de la forme :

$pk_a = E_s + \rho^* \sigma^*$ (à la constante pk_o près) (fig. 20)

mais on peut mettre en évidence une relation de la forme :

$$pk_a = E_s + \delta E_s + pk_o \text{ (fig. 21)}$$

cette relation exclut absolument le premier terme (comme pour la quaternisation) et elle met en lumière le fait suivant :

L'encombrement stérique est du même ordre pour les deux séries de bases mais le pk_a n'est pas lié par des constantes E_s normales puisque le terme non substitué est exclu.

Ayant eu à notre disposition les valeurs des pk_a des alkyls-2 thiazoles (mesures effectuées récemment dans le laboratoire) nous avons porté sur le graphique cette série de données.

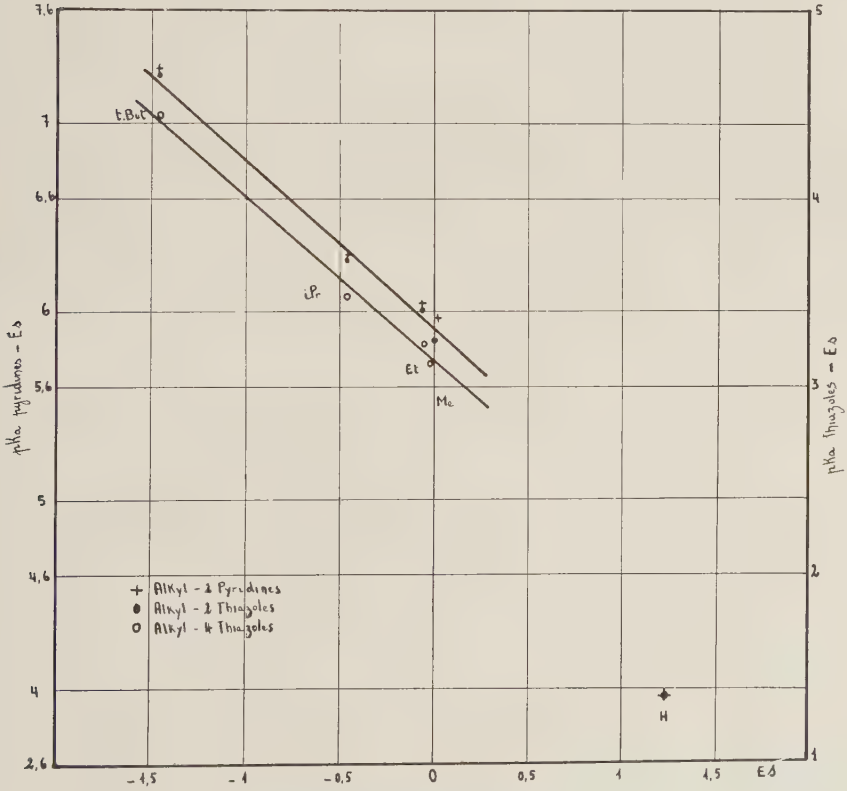


Fig. 21. — Corrélation entre pk_a — E_s et E_s pour les pyridines et les thiazoles étudiés.

Il apparaît que si l'on fait coïncider l'origine de l'échelle, c'est à-dire si on porte (pk alkyl — pk_{II}), les points représentatifs des alkyls-2 thiazoles correspondent à ceux des alkyls-2 pyridines surtout pour les substituants encombrés.

On peut alors tracer deux droites sensiblement parallèles : la première représente les alkyl-4 thiazoles, la seconde les alkyl-2 thiazoles et pyridines (le premier terme demeurant toujours exclu) (Fig. 21).

Ces dernières considérations permettent des comparaisons entre la structure de la pyridine et celle du thiazole, mais le traitement complet ne pourra s'effectuer qu'après la mise au point de relations satisfaisantes pour la pyridine et l'obtention de résultats complets en série thiazolique.

Considérant maintenant les *exaltations spécifiques de la réfraction moléculaire*, nous avons pensé qu'elles pouvaient être en relation avec les σ^*. En effet la réfraction moléculaire traduit la polarisabilité du nuage électronique, elle ne peut rester insensible à l'effet inductif des substituants.

Nous avons porté σ^* en abscisse et en ordonnée l'exaltation en % mesurée en série thiazolique.

	σ^*	%
H	0,490	0
Me	0	1,02
Et	— 0,100	1,13
i.Pr	— 0,190	1,19
t.But	— 0,300	1,59

La corrélation est assez bonne mais la sensibilité de la réfraction moléculaire aux impuretés possibles est un facteur qu'il ne faut pas minimiser.

$\% = — 1{,}917\ \sigma^* + 0{,}948$ (coefficient de corrélation 0,995 significatif à 1 %) (fig. 22).

Toutes ces relations linéaires doivent être considérées avec prudence malgré le bon coefficient de corrélation qu'elles comportent car ce n'est qu'en possession de substituants très différents qu'il est possible de tirer des conclusions certaines.

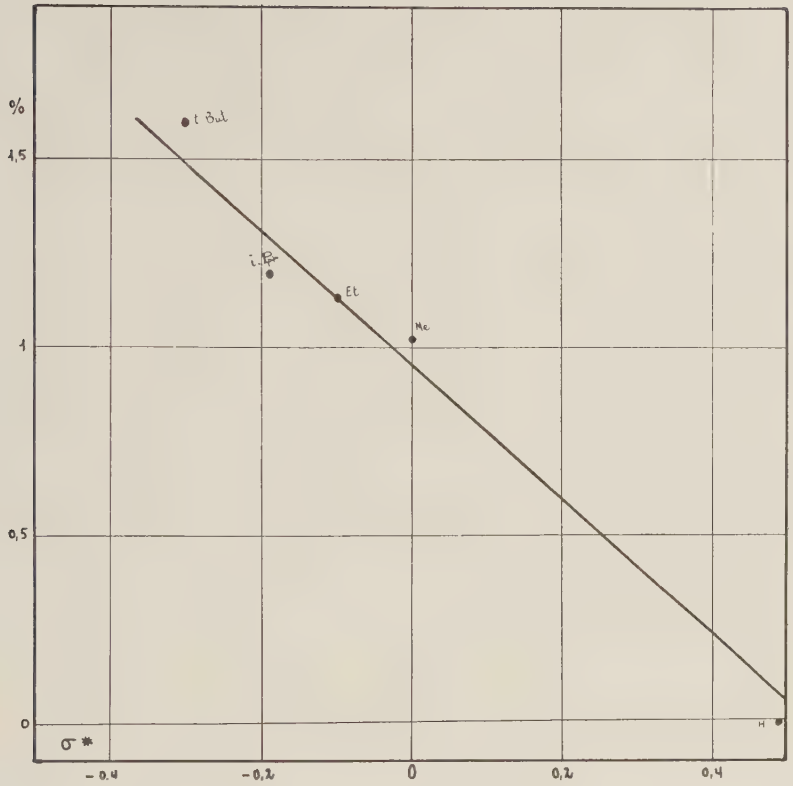


FIG. 22. — Corrélation entre les exaltations spécifiques et σ* pour les alkyl-4 thiazoles.

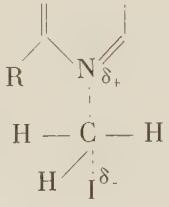
Nous allons maintenant passer en revue quelques aspects de certains résultats des mesures cinétiques et des mesures de pk_a.

	log k_{25} alkyl-4 thiazoles	log k_{25} alkyl-2 pyridines
H	0,956	2,535
Me	0,990	2,209
Et	0,895	1,883
i. Pr	0,412	1,389
t. But	— 0,921	— 1,075

Le tableau ci-dessus fait apparaître un résultat qui nous a surpris, à savoir que le *t.*But-4 thiazole réagit plus vite sur ICH_3 que la *t.*But-2 pyridine.

Ce fait n'est d'ailleurs que la conséquence la plus expressive de la plus grande sensibilité du cycle pyridique à l'encombrement stérique, ce que nous avons montré (Fig. 19).

L'explication qui vient à l'esprit est une plus grande proximité du substituant ortho. Les répulsions de Van der Waals croissent comme l'inverse de la puissance 6 de la distance, aussi une faible variation de cette dernière peut avoir une grande influence sur la vitesse de réaction.



Les données relatives à la géométrie des deux cycles sont les suivantes :

L'angle des valences autour de l'azote doit être plus faible dans le thiazole, ce qui contribue à éloigner R du groupe — CH_3 dans le complexe de transition.

Si l'on prend pour indice de liaison :

	0	pour	C — C
	1	»	C = C (éthylène).
On a :	0,667	»	benzène.
	0,534	»	C_2 — N pyridine [58].
	0,488	»	C_4 — N thiazole [59].

Les deux dernières valeurs transformées en distances carbone-carbone donnent

1,415 Å pour la pyridine.
1,425 Å pour le thiazole.

ce ne sont pas les distances C — N mais l'ordre de grandeur est sans doute respecté.

Ces données sont en accord avec la plus grande sensibilité de la pyridine à l'encombrement stérique.

Si l'on observe des modèles moléculaires du N-méthyl thiazolium et pyridinium substitués en ortho par un *t*.butyle on se rend compte d'une grande proximité des méthyles opposés, ce qui explique, qualitativement du moins, qu'un léger raccourcissement de la liaison C — N puisse conduire dans la pyridine à une vitesse de réaction plus faible qu'en série thiazolique où le pk_a est cependant plus bas.

En ce qui concerne les valeurs des enthalpies et entropies d'activation les résultats sont difficiles à interpréter seuls, d'autant plus que la précision est moins bonne sur ces grandeurs que sur les constantes de vitesse.

	alkyl-2 pyridines		alkyl-4 thiazoles	
	$\Delta S^{\neq}$ c.deg.$^{-1}$	$\Delta H^{\neq}$ Kc	$\Delta S^{\neq}$ c	$\Delta H^{\neq}$ Kc
H	— 29,8	13,3	— 32	14,8
Me	— 31,0	13,4	— 33	14,4
Et	— 31,5	13,7	— 34	14,4
i.Pr	— 32,1	14,2	— 32	15,5
t.But	— 34,6	16,8	— 33	17,8

La diminution de l'entropie traduit une perte de liberté entre l'état initial et le complexe de transition.

Cette perte de liberté serait liée à l'encombrement stérique. L'explication est valable pour les pyridines, en ce qui concerne les thiazoles l'interprétation est douteuse, d'autant plus que l'erreur théorique est grande sur la mesure des entropies d'activation, comme le remarquait H. C. Brown lui-même au symposium de Hull où a été présentée la relation de Farthing et Nam.

L'enthalpie d'activation varie plus régulièrement, la différence entre les deux séries hétérocycliques est assez constante : 1,1 ± 0,4 kc et peut être rapprochée de ce que l'on observe pour les pk_a.

Conclusion

Au terme de cette étude nous pensons avoir atteint une partie des objectifs que nous nous étions fixés : à savoir la mise au point de synthèses et de méthodes d'investigations. Les prévisions relatives aux valeurs des pk_a et des constantes de vitesse des cinétiques n'ont pas toujours été satisfaites sur le plan de la simple analogie avec le cycle pyridique ; ce sont sans doute là que se trouvent les amorces d'une meilleure connaissance de l'hétérocycle thiazole.

En ce qui concerne les alkyl-5 thiazoles nous n'avons pas réussi totalement dans nos synthèses, mais la voie a été tracée et les problèmes posés avec précision, ce qui a permis dès maintenant dans le laboratoire des progrès importants.

Avant de clore ce travail je tiens à remercier la Société Naphtachimie qui en a permis l'exécution, la Société Pechiney qui a bien voulu se charger des analyses et de l'enregistrement des divers spectres. La BASF A. G. qui nous a fourni gracieusement quelques matières premières.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. N. Menschutkin. — Z. phys. Chem., *5*, 589 (1890).
2. H. C. Brown et autres. — J. amer. chem. Soc., *77*, 1715 et suiv. (1955).
3. J. F. Norris, S. W. Prentiss. — J. amer. chem. Soc., *50*, 3042-8 (1928).
4. N. J. T. Pickles, C. N. Hinshelwood. — J. chem. Soc., *1936*-2, 1353-7.
5. L. P. Hammett. — Chem. Rev., *17*, 125 (1935).
   — Physical Organic Chemistry (Mc Graw-Hill Book. N. Y. London, 1940), p. 184 et suiv.
6. H. C. Brown. — J. amer. chem. Soc., *78*, 2203-10.
7. Steric Effects in Organic Chemistry. Newman Ed. (Wiley, 1956).
8. A. C. Farthing, B. Nam. — Proceedings of a Symposium held at the University, Hull, 15-17 July 1958, by the Chemical Society (Butterworths Scientific publications).
9. Beyer, A. Hoehn, W. Laessig. — Ber., *85*, 1122 (1952).
   » » » — Ber., *86*, 1342 (1953).
   » » E. Bulka. — Ber., *87*, 1385 (1954).
   » G. Wolter. » — Ber., *89*, 1652 (1956).
10. K. Kindler. — Ann. Chem., *431*, 189 et 209 (1923).
    — Ann. Chem., *450*, 9 (1926).
    — Ann. Chem., *452*, 117 (1927).
11. A. R. Todd, Bergel, Kurimullah, Keller. — J. chem. Soc., *1937*-1, 361-4.
12. K. Ganapathi, Mrs A. Venkateraman. — Proc. Indian Acad., XXII (1945).
13. R. P. Kurkjy, E. V. Brown. — J. amer. chem. Soc., *74*, 5778 (1952).
14. H. Erlenmeyer, Schmidt. — Helv. chim. Acta, *29*, 1957 (1946).
15. J. Béraud, Ing. uam. — Thèse, Marseille, 1957.
16. J. Metzger, B. Koether. — Bull. Soc. chim., *20*, 702 (1953).
17. H. Erlenmeyer, Herzfeld, Prijs. — Helv. Chim. Acta, *38*, 1291-4.
18. J. R. Catch, D. F. Elliot. — J. chem. Soc., *1941*, 1, 272-5.
19. P. A. Levene. — Organic Syntheses. Coll. II, 88.
20. J. Metzger, J. Béraud. — C. R. Acad. Sci., *242*, 2362-4 (1956).
21. J. R. Catch, D. F. Elliot. — J. chem. Soc., *1948*, 1, 278.
22. B. Eistert. — Newer Methods of preparative organic chemistry (Interscience publishers N. Y., 1948), p. 513 et suiv.
23. E. Mueller. — Neuere Anschauungen der Org. Chem. (2e Auflage. Springer Verlag. Berlin, 1957).

24. S. Kasman, A. Taurins. — Canad. J. Chem., *34*, 1261-70 (1956).
25. R. E. Lutzt. — J. amer. chem. Soc., *68*, 1818 (1946).
26. Scholl. — Ann. Chem., *338*, 24.
27. Wittorf. — Zentr. Blatt, 1900, II, 29.
28. F. Welitschkowskaja. — }{ *44*, 1367.
29. O. Widman, E. Wahlberg. — Ber., *44*, 2065-71.
30. Herbst. — Kolloid Beihefte, *23*, 336.
— Zentr. Blatt, *1926*, II, 2544.
31. C. D. Gutsche. — Organic Syntheses, VII, 389-91.
32. F. Arndt, L. Loewe. — Ber., *73*, 606 (1940).
33. Houben Weil. — Die Methoden der Org. Chemie (G. Thieme Verlag-Stuttgart) 7/1, p. 362.
34. H. Guinot, J. Tabuteau. — C. R. Acad. Sci., *232*, 234 (1950).
35. A. Franke. — Monatsch. Chem., *21*, 1900 ; Ann. Chem., *1907*,421.
36. A. Stepanow. — Ber., *59*, 2533 (1926).
37. R. Dworzak, P. Pfifferling. — Zentr. Blatt., *1927*-2, 1812.
R. Dworzak, W. Prodinger. — Zentr. Blatt., *1929*, 1435.
— — Monatsh., *50*, 467 (1928).
38. Kirrmann. — Thèse. Paris (Masson), 1927.
39. Physical Organic Chemistry, p. 97, cf. Réf. (5).
40. L. Schmerling. — J. amer. chem. Soc., *68*, 1650 (1946).
41. S. V. Puntambeker, E. A. Zoellner. — Organic Syntheses Coll I, p. 523.
42. J. F. Gay, R. N. Maxson. — Inorganic Synthese, II, 147.
43. J. Metzger, P. Bailly. — C. R. Acad., Sci., *237*, 906 (1953).
— P. Bailly. — Ing. ensic Thèse, Marseille, 1953.
44. J. K. Kochi. — J. amer. chem. Soc., *77*, 5090-2.
45. J. Mc Lean, G. D. Muir. — J. chem. Soc., *1942*, 383.
46. P. Roussel. Ing. uam. — Thèse, Marseille (1958).
47. Prijs. — Kartoteke der Thiazole Verbindungen.
48. F. Eisenlohr. — Z. phys. Chem., *75*, 585 (1910).
49. Ruhle. — J. amer. chem. Soc. (*1935*), 1887.
50. M. Azzaro. — Diplôme d'Etudes Supérieures, Marseille. Oct. 1955.
51. A. Albert, Goldacre, Phillips. — J. chem. Soc., *1948*, 2240-9.
52. C. N. Hinshelwood, C. A. Winkler. — J. chem. Soc., *1935*, 1147 ; *1936*, 1353 ; *1937*, 538 et 1573 ; *1938*, 858 et 1786 ; *1939*, 1378.
53. Sadek, R. M. Fuoss. — J. amer. chem. Soc., *76*, 5896-909.
B. D. Coleman, R. M. Fuoss. — J. amer. chem. Soc., *77*, 5492-6.
P. L. Kronick, R. M. Fuoss. — J. amer. chem. Soc., *77*, 6114-5.
M. Watanabe, R. M. Fuoss. — J. amer. chem. Soc., *78*, 527.
54. R. B. Fahim, E. A. Moelwyn-Hugues. — J. chem. Soc., *1956*, 1035.
55. B. Cyffers. — Revue de Statistique Appliquée, *1954*, II, n° 3, 75-86.
56. A. Pullman, J. Metzger. — Bull. Soc. Chim., *1948*, 1021.
57. J. Metzger, A. Pullman. — Bull. Soc. Chim., *1948*, 1166.
58. Longuet, Higgins, Coulson. — Trans. Farad. Soc., *43*, 86 (1947).
59. J. Metzger, A. Pullman. — C. R. Acad. Sci., *226*, 1613-5.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 7

Première partie 11

Synthèse directe des alkyl-thiazoles 12
Synthèse et diazotation des amino-2 thiazoles 15
Synthèse des bromo-méthyl cétones 18
Synthèse du diazométhane 24
Aldéhydes α-bromés 27

Préparations 29

Gaz bromhydrique sec 29
Acide pivalique 31
Tribromure de phosphore 32
Bromures d'acides 33
Bromacétone 34
Nitrosométhylurée 34
Diazométhane 35
Bromométhyl cétones 37
Alkyl-4 thiazoles 37
Thiazole 42
Diazotations 42
Bromopropanal et bromobutanal 44
Alkyl-5 thiazoles et thiazole 45
Picrates 49

Deuxième partie Spectres IR 53

Troisième partie 63

Densités et réfractions moléculaires 63
Spectres U. V. 66

Quatrième partie : Mesure des pk_a 69

Cinquième partie 81

Cinétique de la quaternisation des alkyl-4 thiazoles par l'iodure de méthyle 81
Calcul des constantes de vitesse 96

Calcul des enthalpies et entropies d'activation 109
Résultats 111

Sixième partie. Comparaisons entre alkyl-thiazoles et alkyl-pyridines. Relations quantitatives possibles entre les différentes grandeurs 113

Bibliographie 125

230. — Imp. JOUVE, 15, rue Racine, Paris. — 11-1959
Dépôt légal : 4e trimestre 1959
N° d'édition : 273